

# **Einfluss von Ethanol auf Methylhydroxypropylcellulose stabilisierte Öl-in-Wasser Emulsionen**

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina  
zu Braunschweig  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
genehmigte  
Dissertation

von Christian Wollenweber  
aus Lüdenscheid

1. Referent: Prof. Dr. R. Daniels

2. Referent: Prof. Dr. C. Führer

eingereicht am: 28.10.1999

Mündliche Prüfung (Disputation) am: 20.12.1999

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Alles fließt, nichts ist fest

*Heraklit*



Die vorliegende Arbeit entstand von Oktober 1995 bis Oktober 1999 am Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Carolo Wilhelmina zu Braunschweig.

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Zuweisung des Themas. Mein besonderer Dank gilt ihm für seine ständige Diskussionsbereitschaft und seinen angenehmen Betreuungsstil, der mir den Freiraum gab, das Thema nach eigenen Vorstellungen zu bearbeiten.

Frau Prof. Dr. C. C. Müller-Goymann danke ich für die freundliche Aufnahme an das Institut für Pharmazeutische Technologie.

Herrn Prof. Dr. Claus Führer danke ich besonders für zahlreiche Diskussionen und für die Ausfertigung des Zweitgutachtens.

Weiterhin möchte ich mich bei allen wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Institutes für das freundliche Arbeitsklima, die fachlichen Diskussionen sowie die technischen Hilfestellungen bedanken. Mein herzlicher Dank gilt hier Ursula Jahn (Tensiometrie, Trübungs- und Dichtemessungen), Dagmar Hahne und Carmen Gröchtemeier (Rheologie). Weiterhin danke ich Kirsten Nebelung (Laserdiffraktometrie), Manuela Handt (Karl-Fischer-Titration), Juliane Schildt (Thermogravimetrie), Beate Ebeling (Trübungsmessungen) sowie Horst Wohjan und Mathias Wilke (Lösung technischer Probleme). Den Pharmaziestudenten Sabine Sauder und Kerstin Fromheim danke ich für die Durchführung der viskosimetrischen Messreihen.

Mein Dank gilt dem Max Planck Institut für Kolloid und Grenzflächenforschung in Berlin für die Möglichkeit der Durchführung von Grenzflächenuntersuchungen (ADSA und Ellipsometrie). Mein herzlicher Dank gilt hier vor allem Dr. habil. Reinhard Miller, Dr. Dimitri Grigoriev, Dr. Alexander Makievski und Sabine Sigismund.

Den Firmen Shin Etsu (vertreten durch Herrn Dr. Brunemann) und Hüls AG danke ich für die freundliche Überlassung von Untersuchungsmaterialien.

Meinem Freund und Laborkollegen Dr. Christian Rose danke ich für zahlreiche fachliche Diskussionen und philosophische Abende.

Meiner Frau Nicole danke ich für ihre Liebe und das sorgfältige und kritische Korrekturlesen des Manuskriptes. Meinen Kindern Benedict und Constance danke ich für alle Ablenkungen und Aufheiterungen während der Zeit „Zusammenschreibens“. Meinem Freund Roland Dederer danke ich für die Kletter- und Radtouren als Ausgleich für das wissenschaftliche Arbeiten.

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht

#### Publikationen

Wollenweber C., Daniels R., Ethanoleinfluß auf Methylhydroxypropylcellulose stabilisierte Öl-in-Wasser-Emulsionen, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 331, Suppl. 1, 18, (1998)

Wollenweber C., Daniels R., Influence of phase volume fraction and ethanol on droplet size and rheological properties of HPMC stabilized Emulsions, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 331, Suppl. 2, 58, (1998)

Wollenweber C., Daniels R., Dynamics of adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the oil/water interface, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 331, Suppl. 1, 27, (1999)

#### Tagungsbeiträge

Wollenweber C., Daniels R., Ethanoleinfluß auf Methylhydroxypropylcellulose stabilisierte Öl-in-Wasser-Emulsionen (Vortrag), Frühjahrstagung der DPhG, Würzburg (1997)

Wollenweber C., Daniels R., Effect of ethanol on hydroxypropyl methylcellulose stabilized oil-in-water emulsions (Poster), 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technologie, Paris, (1998)

Wollenweber C., Daniels R., The influence of phase volume fraction and ethanol on droplet size and rheological properties of HPMC stabilized Emulsions (Poster), Jahrestagung der DPhG, Tübingen, (1998)

Wollenweber C., Daniels R., Dynamics of adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the oil/water interface (Vortrag), Frühjahrstagung der DPhG, Freiburg (1999)



# Inhaltsverzeichnis

---

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1	Emulsionen	1
1.2	Emulsionsstabilisierung durch Celluloseether	3
1.3	Methylhydroxypropylcellulose	6
1.4	Ethanol	8
1.5	Zielsetzung der Arbeit	8
2	MHPC-LÖSUNGEN	10
2.1	Mittlere Molmasse	10
2.2	Dichte	11
2.3	Trübungs- und Löslichkeitseigenschaften	13
2.3.1	Trübung unter isothermen Bedingungen	14
2.3.2	Thermoreversible Trübung	15
2.4	Ober- und Grenzflächeneigenschaften	21
2.4.1	Oberflächenspannung	21
2.4.2	Oberflächenfilmdicke	22
2.4.3	Dynamische Grenzflächenspannung	24
2.5	Rheologische Eigenschaften	30
2.5.1	Intrinsische Viskosität und Moleküldimensionen	30
2.5.2	Viskosität und viskoelastische Eigenschaften 2.5%iger MHPC-Lösungen	38
2.5.3	Fließkurven 2.5%iger MHPC-Lösungen	41
2.5.4	Thermogelierung	45
3	MHPC EMULSIONEN	52
3.1	Verteilungsverhalten von Ethanol zwischen Wasser- und Ölphase	52
3.2	Wasser- und Ethanolgehalt nach der Herstellung	54
3.3	Tropfengrößen der dispersen Phase	55
3.3.1	Methoden	55

# Inhaltsverzeichnis

---

3.3.2	Allgemeine Einflüsse	58
3.3.3	Herstellungsmethoden	59
3.3.4	Ethanolhaltige MHPC 2208 Emulsionen	64
3.3.5	Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis	72
3.4	Rheologische Eigenschaften	74
3.4.1	Fließverhalten	75
3.4.1.1	Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis	75
3.4.1.2	Beschreibung der Emulsionen mit dem „hard sphere model“	78
3.4.2	Viskoelastische Eigenschaften	85
3.4.2.1	Linear-viskoelastischer Bereich	86
3.4.2.2	Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis	88
3.4.2.3	Einfluss der Tropfengrößen	90
3.4.2.4	Thermogelierung	92
3.5	Stabilität	95
3.5.1	Lagerung unter isothermen Bedingungen	96
3.5.1.1	Ethanolhaltige Emulsionen	96
3.5.1.2	Einfluss des Dispersitätsgrades	97
3.5.2	Lagerung zwischen -5°C und 40°C im periodischen Wechsel	98
3.5.3	Autoklavierstabilität	105
3.6	Ibuprofenhaltige Emulsionen	109
3.6.1	Emulsionscharakterisierung	109
3.6.1.1	Tropfengrößen	110
3.6.1.2	Viskoelastische Eigenschaften	111
3.6.1.3	Stabilität	112
3.6.2	Freisetzung von Ibuprofen	112
4	ZUSAMMENFASSUNG	118
4.1	MHPC-Lösungen	118
4.2	MHPC-Emulsionen	119
5	EXPERIMENTELLER TEIL	121
5.1	Material	121
5.1.1	Methylhydroxypropylcellulosen	121
5.1.2	Wasser	122
5.1.3	Ethanol	122

## Inhaltsverzeichnis

---

5.1.4	Mittelkettige Triglyceride	123
5.1.5	Ibuprofen	123
5.2	Herstellung der Polymerlösungen und Emulsionen	124
5.3	Methoden	127
5.3.1	Verteilungsverhalten	127
5.3.2	Wassergehalt	128
5.3.3	Bestimmung der gesamtflüchtigen Komponenten	129
5.3.4	Dichte	129
5.3.5	Brechungsindex	130
5.3.6	Trübungsmessungen	130
5.3.7	Tensiometrie	132
5.3.7.1	Oberflächenspannung	132
5.3.7.2	Dynamische Grenzflächenspannung	132
5.3.8	Ellipsometrie	135
5.3.9	Kapillarviskosimetrie	136
5.3.10	Rotations- und Oszillationsrheologie	137
5.3.11	Lichtmikroskopie	142
5.3.12	Transmissionselektronenmikroskopie	143
5.3.13	Laserdiffraktometrie	143
5.3.14	Stabilitätsuntersuchungen	145
5.3.14.1	Lagerstabilität	145
5.3.14.2	Autoklavierstabilität	145
5.3.14.3	Stabilitätsprüfungen	146
5.3.15	Freisetzungsuntersuchungen	146
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	149
6.1	Allgemeine Abkürzungen	149
6.2	Symbole	149
7	LITERATURVERZEICHNIS	152

## 1 Einleitung und Problemstellung

### 1.1 Emulsionen

Entsprechend der IUPAC-Definition [IUPAC, 1972] können Emulsionen als Dispersionen zweier nicht miteinander mischbarer flüssiger bzw. flüssigkristalliner Phasen aufgefasst werden. Öl-in-Wasser Emulsionen sind disperse Zweiphasensysteme, bei denen die Tropfen einer flüssigen Ölphase in einer kontinuierlichen wässrigen Phase verteilt vorliegen. Der Betrag der Grenzflächenenergie der Emulsionen ist abhängig von der Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase und der Größe der Grenzfläche:

$$E = \gamma \cdot A$$

E	Grenzflächenenergie [J]
$\gamma$	Grenzflächenspannung [ $\text{N m}^{-1}$ ]
A	Größe der Grenzfläche [ $\text{m}^2$ ]

Mit steigendem Energiegehalt, d.h. insbesondere mit steigendem Dispersitätsgrad, werden Emulsionen thermodynamisch instabiler. Die Beurteilung der Emulsionsstabilität erfolgt in der Praxis meist nicht unter thermodynamischen, sondern unter kinetischen Gesichtspunkten. Demnach werden Emulsionen als stabil bezeichnet, wenn innerhalb eines adäquaten Zeitraums keine Veränderungen hinsichtlich der makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften sowie der Gebrauchseigenschaften auftreten. Abbildung 1.1-1 zeigt schematisch mögliche Instabilitätserscheinungen von Emulsionen, deren Triebkraft hauptsächlich die Verringerung der freien Grenzflächenenergie der Tropfen ist.

Ursache der Flockung (flocculation) sind hauptsächlich van der Waals Wechselwirkungen zwischen einzelnen Tropfen. Unter Aufrahmen (creaming) versteht man die Anreicherung der meist spezifisch leichteren, dispergierten Öltropfen im oberen Teil einer Öl-in-Wasser Emulsion. Faktoren, die das Aufrahmverhalten einer Emulsion beeinflussen, lassen sich aus dem Stokes-Gesetz herleiten:

# 1 Einleitung und Problemstellung

---

$$v = \frac{d^2 \cdot (\rho_i - \rho_a) \cdot g}{18 \cdot \eta}$$

v	Geschwindigkeit der Tropfen [m s <sup>-1</sup> ]
d	Durchmesser der Tropfen [m]
ρ <sub>i</sub>	Dichte der inneren Phase [kg m <sup>-3</sup> ]
ρ <sub>a</sub>	Dichte der äußeren Phase [kg m <sup>-3</sup> ]
η	Viskosität der äußeren Phase [Pa s]
g	Erdbeschleunigung [m s <sup>-2</sup> ]

Je größer der Dichteunterschied zwischen den beiden Emulsionsphasen ist, je größer die Öltropfen sind und je weniger viskos die äußere Phase ist, umso schneller rahmt eine Emulsion auf. Der Tropfendurchmesser nimmt dabei den größten Einfluss auf die Aufrahmggeschwindigkeit. Geflockte Emulsionen zeigen eine erhöhte Aufrahmggeschwindigkeit. Tropfen mit einem Durchmesser > 1 µm unterliegen hauptsächlich der Brown'schen Molekularbewegung, ein Aufrahmen ist hier nicht zu erwarten. Das Aufrahmen der Tropfen ist ein reversibler Vorgang, der die Qualität einer Emulsion nicht nachteilig beeinträchtigt. Eine aufgerahmte Emulsion kann meist durch Schütteln redispergiert werden. Koaleszenz ist im Gegensatz dazu ein irreversibler Vorgang. Die Vereinigung der Öltropfen stellt die Vorstufe zu einer gebrochenen Emulsion dar, bei der sich wässrige Phase und Ölphase weitestgehend getrennt haben. Die Neigung zur Koaleszenz ist besonders hoch, wenn die Tropfen in einer dicht gepackten Rahmschicht oder als Aggregate vorliegen. Weiterhin wird Koaleszenzgeschwindigkeit durch die kinetische Energie der Tropfen und die Eigenschaften des Grenzflächenfilms beeinflusst.

Aus dem o.g. ergeben sich folgende Maßnahmen zur Stabilisierung einer Emulsion: Die thermodynamische Stabilität wird durch Verringerung der Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase erhöht. Durch Reduzierung der Tropfendurchmesser, Dichteangleich der Emulsionsphasen und Erhöhung der Viskosität der äußeren Phase werden sowohl Aufrahmen als auch Koaleszenz vermindert. Weiterhin wird durch Verwendung von Emulgatoren, die einen stabilen und elastischen Grenzflächenfilm bilden, ein Zusammenfließen der Tropfen verhindert. Maßnahmen, die Tropfenaggregation reduzieren, schützen eine Emulsion ebenfalls von Aufrahmen und Koaleszenz.

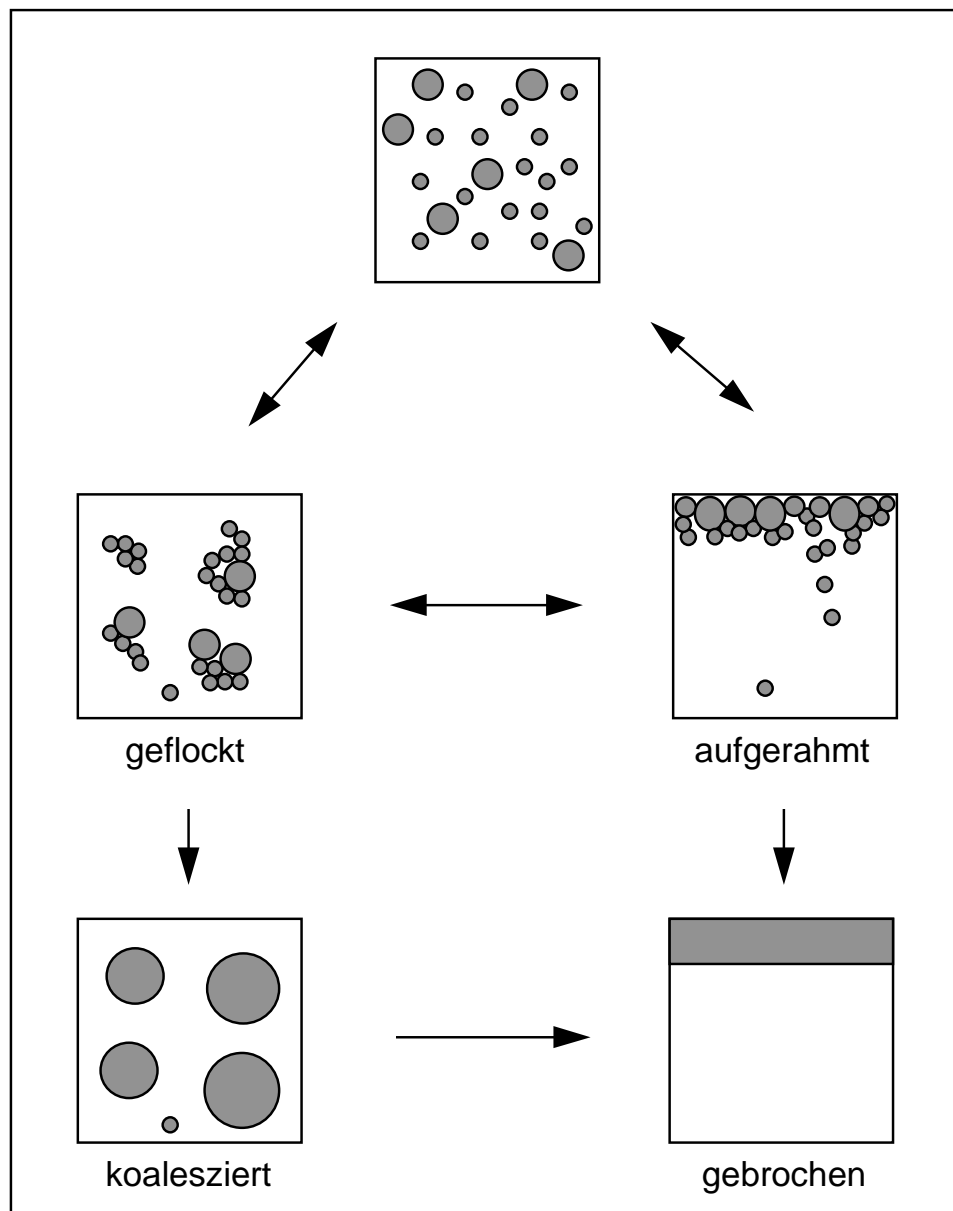


Abbildung 1.1-1 Instabilitätserscheinungen am Beispiel von Öl-in-Wasser Emulsionen.

## 1.2 Emulsionsstabilisierung durch Celluloseether

Zur Stabilisierung pharmazeutischer und kosmetischer Emulsionen werden meist so genannte „echte“ Emulgatoren eingesetzt, die ihrer Struktur und ihrem physikalisch-chemischen Verhalten nach zur Stoffklasse der Tenside zählen. Sie zeichnen sich durch einen amphiphilen Aufbau und die Fähigkeit zur Mizellbildung aus. Emulgatoren adsorbieren an Phasengrenzflächen, senken die

# 1 Einleitung und Problemstellung

Grenzflächenspannung und damit den Energiegehalt der Grenzfläche. Zur Stabilisierung von Öl-in-Wasser Emulsionen werden Emulgatoren eingesetzt, deren hydrophile Eigenschaften überwiegen. Die Stabilisierung der Emulsionen erfolgt durch die Bildung von mono- bzw. multimolekularen Grenzflächenfilmen, die teilweise flüssigkristalline Eigenschaften aufweisen [Müller-Goymann, 1991].

Celluloseether werden auch als Polymeremulgatoren bezeichnet, da sie an Grenzflächen adsorbieren, sich dort anreichern, die Grenzflächenspannung senken und stabile Grenzflächenfilme bilden. Damit entsprechen sie der IUPAC-Definition für Emulgatoren [IUPAC, 1972]. Die Bildung der emulsionsstabilisierenden Grenzflächenfilme kann als mehrstufiger Prozess aufgefasst werden [Ward, 1980]:

- Zunächst kommt es zur Diffusion der Polymere aus der Volumenphase (bulk phase) an die Grenzfläche und Ausbildung eines Grenzflächenfilmes durch Adsorption.
- Die adsorbierten Moleküle orientieren sich an der Grenzfläche, wobei die Verteilung hydrophiler und lipophiler Segmente des Polymers zur wässrigen Phase bzw. Öl- oder Luftphase optimiert wird.

Diese Vorgänge hängen von der Grenzflächenaffinität bzw.-aktivität der Polymere sowie von der Adsorptionsgeschwindigkeit ab. Die Grenzflächenaffinität der Celluloseether ist dabei hauptsächlich von ihrem Substitutionsmuster abhängig. Mit steigender Anzahl lipophiler Substituenten wird die Grenzflächenaffinität erhöht [Daniels, 1994]. Die Molmasse von Polymeren mit vergleichbarem Substitutionsmuster beeinflusst die Grenzflächenaffinität hingegen nicht [Berger, 1997]. Die Adsorptionsgeschwindigkeit wird durch die Polymerkonzentration und den lösungsmittelabhängigen Diffusionskoeffizienten der Polymere bestimmt. Der Diffusionskoeffizient kann unter der Annahme annähernd kugelförmiger Teilchen durch die Sutherland-Einstein Beziehung [Stricker, 1987] beschrieben werden:

$$D = \frac{R \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot N_A} \cdot \sqrt[3]{\frac{4 \cdot \pi \cdot N_A}{2 \cdot M_m \cdot V_{sp}}}$$

D	Diffusionskoeffizient [m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
M <sub>m</sub>	mittlere Molmasse [kg mol <sup>-1</sup> ]
η	Viskosität des Lösungsmittels [Pa s]
N <sub>A</sub>	Avogadro Konstante [6.022 10 <sup>23</sup> mol <sup>-1</sup> ]
V <sub>sp</sub>	mittleres spezifisches Volumen [m <sup>3</sup> kg <sup>-1</sup> ]

Auf die Adsorption folgt die Orientierung der Moleküle an der Phasengrenzfläche. Die Ausrichtung der Polymere kann durch das sogenannte „train-loop-tail“ Modell (Abbildung 1.2-1) beschrieben werden [Friberg, 1988, Hunter, 1986; Tadros, 1985]:

## 1 Einleitung und Problemstellung

Die lipophilen Polymersegmente richten sich zur Ölphase hin aus und bilden dort zur Grenzfläche parallele Bereiche („trains“). Hydrophile Polymersegmente orientieren sich zur wässrigen Phase. Sie bilden dort einerseits Schleifen („loops“) zwischen den adsorbierten „train“ Segmenten und andererseits losen Enden („tails“), die in die wässrige Phase ragen. Die Konformation der Polymere an der Grenzfläche wird von der Konzentration beeinflusst [Myers, 1991]. Bei niedrigen Polymerkonzentrationen liegen die Moleküle in gestreckter Form vor und bilden flache Grenzflächenfilme, während bei hohen Konzentrationen pallisaderartige, dicke Grenzflächenfilme gebildet werden können. Weiterhin wird die Konformation von den intra- und intermolekularen Polymerwechselwirkungen bestimmt.

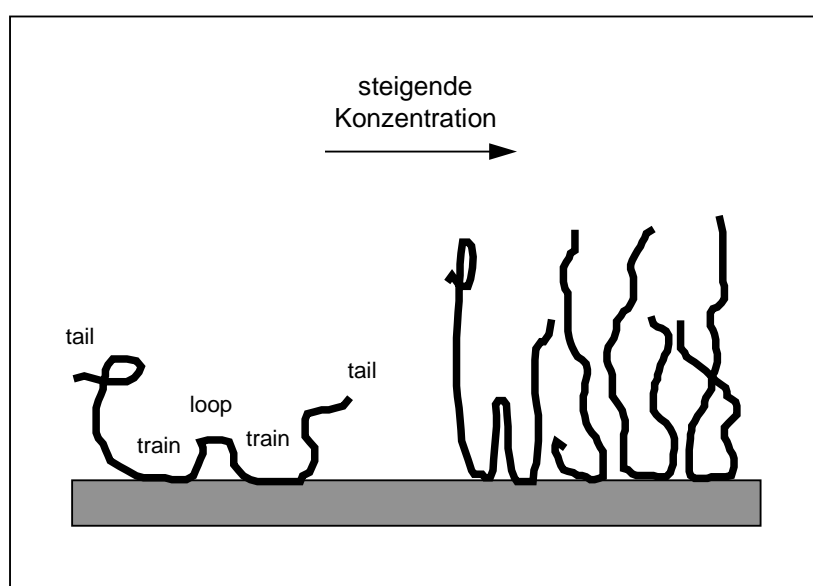


Abbildung 1.2-1 Schematische Darstellung der Adsorption von amphiphilen Polymeren an Grenzflächen (nach Myers, 1991)

Die Eigenschaften des Grenzflächenfilms bestimmen die Koaleszenzstabilität der Öltropfen. Neben einer dichten Packung der Polymere sollte der Film eine gewisse Elastizität aufweisen, um bei mechanischer Beanspruchung nicht zu reißen [Enever, 1976]. Für polymerstabilisierte Emulsionen ist das Verhältnis der an der Grenzfläche adsorbierten „train“ Bereiche zu den in die wässrige Phase ragenden „tail“ Bereichen entscheidend für die Koaleszenzstabilität [Cardenas-Valera, 1995]. Bei der Annäherung zweier Öltropfen kommt es im Überlappungsbereich der Adsorptionsschichten zu Wechselwirkungen der adsorbierten Polymermoleküle. Die hierbei auftretenden Abstoßungskräfte werden unter dem Begriff sterische Stabilisierung zusammengefasst und lassen sich in einen enthalpischen und einen entropischen Anteil gliedern [Tadros, 1983]. Die Überlappung der Adsorptionsschichten bewirkt einen Anstieg des osmotischen Drucks in Folge der erhöhten Polymerkonzentration im Überlappungsbereich. Dieser erzwingt einen Konzentrationsausgleich durch das Auseinanderdiffundieren der Öltropfen. Weiterhin kommt es zu einem Entropiever-



# 1 Einleitung und Problemstellung

lust durch Kompression und Deformation der Polymermoleküle. Beide Effekte bewirken, dass sich die Öltropfen bei Annäherung auf einen Mindestabstand (kritischer Kollisionsradius) abstoßen. Für eine effektive sterische Stabilisierung ist eine ausreichende Solvation der Polymersegmente, die in die wässrige Phase ragen, notwendig. Bei ungenügender Solvation kann es zur Aggregation der Makromoleküle und damit zur Flockung der Öltropfen kommen.

## 1.3 Methylhydroxypropylcellulose

Methylhydroxypropylcellulose (MHPC) ist ein nichtionischer, wasserlöslicher, methylierter bzw. hydroxypropylierter Cellulosemischether (Abbildung 1.3-1).

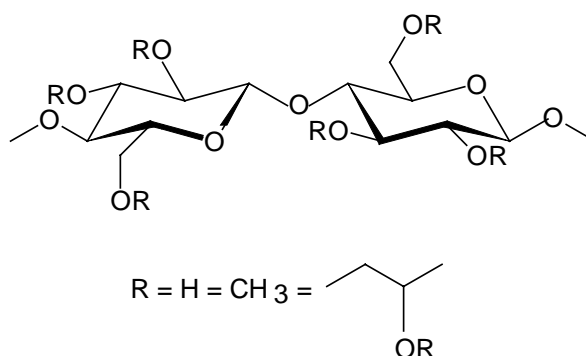


Abbildung 1.3-1 Strukturformel von Methylhydroxypropylcellulose.

Das Ausgangsmaterial bei der Herstellung ist Cellulose, ein natürliches Polysaccharid aus  $\beta$ -1-4-glycosidisch verknüpften D-Glucoseeinheiten mit einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad (DP) zwischen 500-10000. Die Cellulose wird zunächst zur Alkalicellulose umgesetzt. Bei der Alkalisierung findet ein hydrolytischer Kettenabbau statt, der zur kontrollierten Einstellung des Polymerisationsgrades und damit des gewünschten Viskositätsgrades der Celluloseether genutzt wird. Die Veretherung der freien Hydroxylgruppen der Alkalicellulose erfolgt durch Reaktion mit Methylenchlorid und Propylenoxid, wobei die Reaktionsbedingungen so gesteuert werden, dass unterschiedliche Substitutionsmuster und -grade entstehen. Der durchschnittliche Substitutionsgrad (DS) gibt die Zahl der methylierten Hydroxylgruppen pro Anhydroglucoseeinheit an. Bei der Hydroxypropylierung kann es zum Aufbau von mehrfach substituierten Seitenketten kommen. Daher wird für die Hydroxypropylsubstituenten ein durchschnittlicher molarer Substitutionsgrad (MS) angegeben, der das molare Verhältnis von Hydroxypropylsubstituenten zu Anhydroglucoseeinheiten angibt. Anstelle von DS und MS wird auch häufig der prozentuale Anteil der Substituenten im Celluloseether angegeben.

# 1 Einleitung und Problemstellung

Wie bei allen Umsetzungen an Polymeren läuft die Veretherung über das gesamte Molekül nicht einheitlich ab. Am Beispiel der Natriumcarboxymethylcellulose konnte gezeigt werden, dass die Substituenten statistisch über das Molekül verteilt sind [Klemm, 1996]. Für MHPC ist es daher denkbar, dass während der Veretherung Domänen vorwiegend methylierter und somit lipophiler Bereiche sowie Domänen vorwiegend hydroxypropylierter und daher hydrophiler Bereiche gebildet werden.

Tabelle 1.3-1 gibt einen Überblick der Arzneibuchspezifikationen der in dieser Arbeit verwendeten MHPC-Typen. Die Celluloseether sind im europäischen Arzneibuch [EAB, 1997] unter der Monographie „Hypromellose“ zusammengefasst. Das amerikanische Arzneibuch [USP XXIII] beschreibt die unterschiedlichen MHPC-Typen in den Monographien „Hydroxypropyl Methylcellulose 2208“ (HPMC 2208), „Hydroxypropyl Methylcellulose 2906“ (HPMC 2906), und „Hydroxypropyl Methylcellulose 2910“ (HPMC 2910).

Methylhydroxypropylcellulose MHPC			
Substitutionstyp	2208	2906	2910
Methylgehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	19-24	27-30	28-30
Hydroxypropylgehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	4-12	4-7.5	7-12
DS Methyl [-]	1.12-1.58	1.67-1.94	1.78-2.02
MS Hydroxypropyl [-]	0.13-0.36	0.13-0.22	0.20-0.36

*Tabelle 1.3-1 Arzneibuchspezifikationen der verwendeten Methylhydroxypropylcellulosen*

MHPC ist als Hilfsstoff in pharmazeutischen Zubereitungen weit verbreitet. In festen Arzneiformen findet sie als Bindemittel für Granulate, als Matrixbildner zur verzögerten Wirkstofffreisetzung sowie als magen- und darmsaftlöslicher Filmbildner Verwendung [Rowe 1976, 1980, 1986]. In flüssigen Zubereitungen dient MHPC vor allem zur Viskositätssteigerung von Augentropfen, in höherer Konzentration auch als Hydrogelbildner [Zignani, 1995]. Bei der Anwendung MHPC-haltiger Zubereitungen am Auge wurde eine gute Verträglichkeit festgestellt [Kegel, 1994]. Weiterhin ist die Verwendung zur Stabilisierung von Suspensionen beschrieben [Brandt, 1986].

Der Einsatz verschiedener Celluloseether zur Emulsionsstabilisierung wurde erstmals von Daniels und Barta [Barta, 1992; Daniels 1994] systematisch untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass MHPC 2208 sich im besonderen Maße zur Stabilisierung von Öl-in-Wasser Emulsionen eignet, die als Ölphase mittelkettige Triglyceride (MCT) enthalten. Der Einfluss des MHPC-Typs auf Emulsionen mit MCT als Ölphase wurden von Rimpler [Rimpler, 1996] und Berger [Berger, 1997] untersucht, die Entwicklung MHPC-stabilisierter Submikronemulsionen zur Anwendung am Auge wurde von Schulz beschrieben [Schulz, 1996].

# 1 Einleitung und Problemstellung

---

## 1.4 Ethanol

Öl-in-Wasser Emulsionen neigen zum mikrobiellen Befall. Keime können einerseits während der Herstellung und andererseits auch während der Anwendung durch den Patienten eingebracht werden [Wallhäußer, 1978]. Der Einsatz von Konservierungsmitteln in solchen Zubereitungen ist daher sinnvoll und notwendig. Konservierungsmittel sollen den nach der Herstellung erzielten mikrobiellen Status während der Lagerung und Anwendung erhalten. Das amerikanische Arzneibuch [USP XXIII] empfiehlt Ethanol für die Konservierung von Oralia, der Deutsche Arzneimittel Codex [DAC, 1998] gibt Ethanol als Konservierungsmittel für wässrige Zubereitungen in einer Konzentration von 15 - 45 % an. Am Beispiel der hydrophilen Salbe konnte nachgewiesen werden, dass ein 15 %iger Ethanolgehalt der wässrigen Phase zur Konservierung ausreichend ist [Alberg, 1998]. Momentan sind mehrere Fertigarzneimittel auf dem Markt [Rote Liste, 1999], die bei einem hohen Wassergehalt zur Konservierung Ethanol (Venoruton Emulgel Heparin Gel), Isopropanol (Soventol Hydrocortison Creme, Vetren Gel, Thrombocid Gel, Hirudoid Gel, uvm.) oder eine Mischung aus Ethanol und Isopropanol (Gabrilen Gel) enthalten. Ethanol und Isopropanol weisen eine vergleichbare antimikrobielle Wirkung auf [Flynn, 1974]. Da für die meisten Konservierungsmittel allergene Wirkungen beschrieben werden [Ippen, 1993], wurde in der vorliegenden Arbeit als Alternative Ethanol verwendet.

Neben der antimikrobiellen Wirkung wird durch Ethanolzusatz in topischen Zubereitungen auf der Haut ein Kühleffekt erzielt [Alberg, 1998]. In der Therapie entzündlicher Dermatosen ist eine aus dem Kühleffekt resultierende Juckreizstillung erwünscht.

Die Wirkung von Ethanol als Penetrationsförderer (enhancer) [Berner, 1995; Zatz, 1993] kann bei topischen Zubereitungen, die schlecht resorbierbare Arzneistoffe enthalten, ausgenutzt werden. Dieses Prinzip ist z.B. in Sisare Gel, das als Wirkstoff Estradiol und als enhancer Ethanol enthält, verwirklicht.

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses von Ethanol auf die physiko-chemischen Eigenschaften von MHPC-Lösungen und MHPC-stabilisierten Öl-in-Wasser Emulsionen, welche als disperse Phase mittelkettige Triglyceride enthalten.

Da die Qualität und Stabilität der Emulsionen maßgeblich durch die äußere Phase bestimmt wird, ist eine genaue Kenntnis der Eigenschaften der MHPC-Lösungen und der emulsionsstabilisierenden MHPC-Grenzflächenfilme von großer Bedeutung. Ethanolhaltige MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Lösungen werden im

## **1 Einleitung und Problemstellung**

---

wesentlichen durch Trübungsmessungen sowie durch rotations- bzw. oszillationsrheologische Messungen charakterisiert. Die ethanolabhängigen Grenzflächeneigenschaften der unterschiedlichen Polymere werden mit Hilfe dynamischer Grenzflächenspannungsmessungen und ellipsometrischer Messungen untersucht. Die Charakterisierung der entsprechenden ethanolhaltigen Emulsionen nach der Herstellung sowie nach Lagerung erfolgt hauptsächlich durch Bestimmung der Tropfengrößen und rotations- bzw. oszillationsrheologische Messungen. Weiterhin wird die Freisetzung des Modellwirkstoffes Ibuprofen aus ethanolhaltigen MHPC-Emulsionen mit einer in situ Methode untersucht.

## 2 MHPC-Lösungen

## 2 MHPC-Lösungen

### 2.1 Mittlere Molmasse

Neben dem Substitutionstyp ist auch die Molmasse für die Emulgatoreigenschaften der jeweiligen MHPC von Bedeutung. Zur Bestimmung der Molmasse stehen mehrere Methoden zur Verfügung: Zu den Absolutmethoden gehören die Membranosmometrie, die Kryoskopie, die Ultrazentrifugation und die Lichtstreuung, während die Viskosimetrie und die Gelpermeationschromatographie (GPC) zu den Relativmethoden gezählt werden.

Die mittlere Molmasse der in dieser Arbeit verwendeten Celluloseether wurde viskosimetrisch durch Bestimmung der intrinsischen Viskosität (vgl. Kapitel 2.5.1) ermittelt. Den Zusammenhang zwischen mittlerer Molmasse und intrinsischer Viskosität beschreibt die Staudinger-Mark-Houwink Gleichung [Lechner, 1993]:

$$[\eta] = K \cdot M_m^\alpha = K \cdot (DP \cdot M_{\text{mono}})^\alpha$$

$[\eta]$	intrinsische Viskosität [ $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ ]
$M_m$	mittlere Molmasse [ $\text{g mol}^{-1}$ ]
DP	durchschnittlicher Polymerisationsgrad
$M_{\text{mono}}$	mittlere Monomermolmasse [ $\text{g mol}^{-1}$ ]
$K, \alpha$	Proportionalitätskonstanten

Die intrinsische Viskosität gibt das Volumen der Moleküle im Lösungsmittel bei unendlicher Verdünnung an, wobei  $K$  und  $\alpha$  lösungsmittel- bzw. polymerspezifische Konstanten darstellen.  $K$  bzw.  $\alpha$  weisen für MHPC in Wasser bei 20° C Werte von  $3.39 \cdot 10^{-4}$  bzw. 0.88 auf [Law, 1982; Dow, 1975]. Tabelle 2.1-1 zeigt die viskosimetrisch ermittelten mittleren Molmassen und durchschnittlichen Polymerisationsgrade für die verwendeten MHPC-Typen im Vergleich zu GPC ermittelten Werten [Syntapharm, 1996].

MHPC	Viskosimetrie		GPC*	
	$M_m$ [ $\text{g mol}^{-1}$ ]	DP	$M_m$ [ $\text{g mol}^{-1}$ ]	DP
2208	51500	268	114000	590
2906	44900	228	98000	500
2910	43900	212	104000	520

Tabelle 2.1-1 Mittlere Molmassen (gerundete Werte) und durchschnittliche Polymerisationsgrade für die verwendeten MHPC-Typen (\* Herstellerangaben).

## 2 MHPC-Lösungen

---

Die absoluten Zahlenwerte der mittleren Molmassen sind abhängig von der jeweils verwendeten Bestimmungsmethode. Betrachtet man jedoch die relativen Molmassenunterschiede zwischen den einzelnen MHPC-Typen liefern beide Methoden ein vergleichbares Ergebnis: MHPC 2208 weist die größte mittlere Molmasse auf, während sich die mittleren Molmassen der MHPC 2906 und MHPC 2910 annähernd entsprechen. Im folgenden werden bei der Interpretation der Versuchsergebnisse die viskosimetrisch ermittelten Molmassen verwendet.

### 2.2 Dichte

Zur Beschreibung von Mischungen mit variabler Zusammensetzung eignen sich die partiellen Größen der einzelnen Mischungskomponenten. Das mittlere spezifische Volumen ist eine lösungsmittelabhängige Stoffkonstante, die den Beitrag einer Mischungskomponente am Gesamtvolumen der Mischung angibt. Spezifische Volumina lassen sich aus den Dichten der Mischungen berechnen. Weiterhin gibt die Dichtedifferenz zwischen Außenphase und disperser Phase einer Emulsion Hinweise auf die Aufräum- bzw. Sedimentationsstabilität der Zubereitung.

MHPC zeigt konzentrationsabhängig in Ethanol-Wasser-Mischungen einen linearen Anstieg der Dichte, der sich durch die folgende Gleichung beschreiben lässt [Chauveau, 1986]:

$$\rho = \rho_0 + (1 - V_{sp} \cdot \rho_0) \cdot c$$

$\rho$	Dichte der MHPC-Lösung [g cm <sup>-3</sup> ]
$\rho_0$	Dichte des Lösungsmittels [g cm <sup>-3</sup> ]
$c$	MHPC-Konzentration [g cm <sup>-3</sup> ]
$V_{sp}$	mittleres spezifisches Volumen [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ]

Trägt man die Dichte der MHPC-Lösung gegen die Konzentration auf, so lässt sich aus der Steigung der Regressionsgeraden das mittlere spezifische MHPC-Volumen bestimmen. In Abbildung 2.2-1 ist der Einfluss von Ethanol auf das berechnete mittlere spezifische MHPC-Volumen dargestellt.

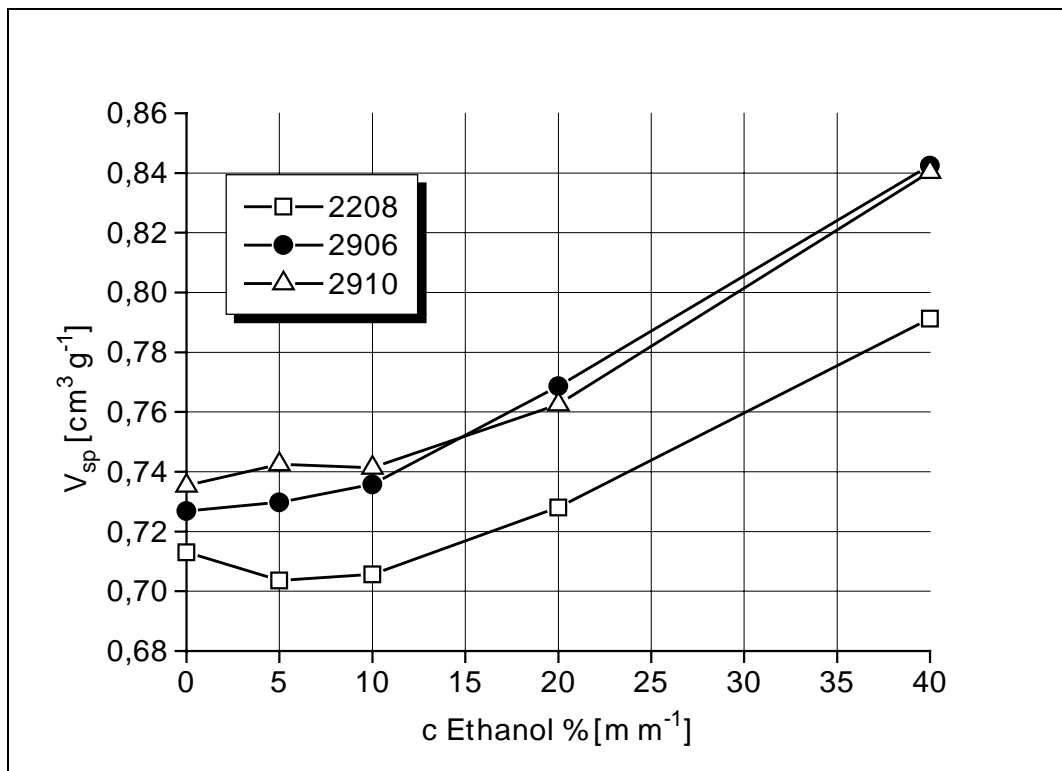


Abbildung 2.2-2 Ethanoleinfluss auf das mittlere spezifische MHPC-Volumen.

Ethanol erhöht das mittlere spezifische Volumen aller Celluloseether. Bezogen auf den MHPC-Typ ergibt sich für die mittleren spezifischen Volumina folgende Reihe: MHPC 2208 < MHPC 2906  $\approx$  MHPC 2910.

Die Aufrahm- bzw. Sedimentationsstabilität von Emulsionen wird durch die Dichtedifferenz zwischen Aussenphase und disperser Phase beeinflusst. Eine Angleichung der Dichten der beiden Phasen wirkt sich in der Regel stabilisierend auf Emulsionen aus. Abbildung 2.2-2 zeigt den Einfluss von Ethanol auf die Dichten von 2,5 %igen MHPC-Lösungen. Mit steigendem Ethanolgehalt nimmt die Dichte der Lösungen ab. Vernachlässigt man die Verteilung von Ethanol zwischen Aussenphase und disperser Phase, so wäre die Dichtedifferenz bei einer Ethanolkonzentration von 38 % gleich null, d.h. solche Emulsionen wären bei 20 °C aufrahmstabil.

## 2 MHPC-Lösungen

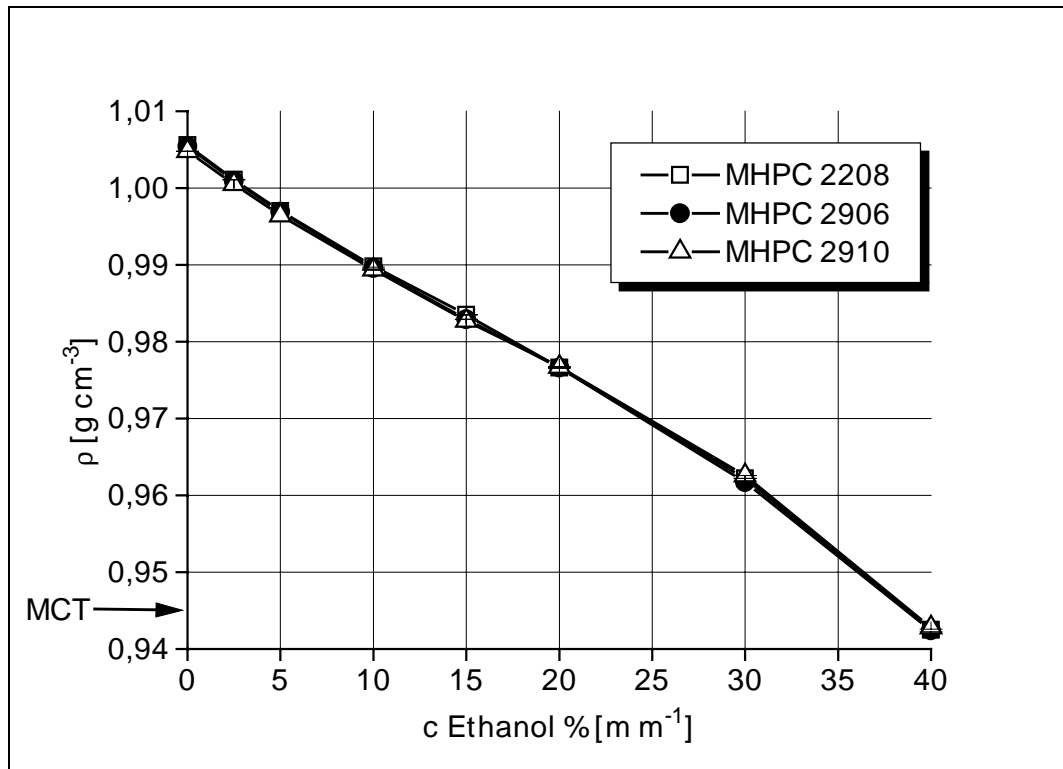


Abbildung 2.2-3 Ethanoleinfluss auf die Dichten von 2.5 %iger MHPC-Lösungen. Dargestellt sind die Messwerte mit Standardabweichungen. Der Pfeil zeigt auf die Dichte von MCT.

### 2.3 Trübungs- und Löslichkeitseigenschaften

MHPC löst sich in kaltem Wasser unter Bildung einer kolloidalen Lösung. In heissem Wasser, wasserfreiem Ethanol und MCT ist das Polymer praktisch unlöslich [EAB, 1997]. Voraussetzung für die Herstellung von MHPC stabilisierten O/W-Emulsionen ist, dass MHPC in der Wasserphase ausreichend solvatisiert vorliegt. Das thermodynamische Lösungsverhalten der MHPC kann mit Hilfe der Gibbs-Helmholtz Gleichung beschrieben werden:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

$\Delta G$	freie Mischungsenthalpie [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$\Delta H$	Mischungsenthalpie [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$\Delta S$	Mischungsentropie [ $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]
$T$	Temperatur [K]



## 2 MHPC-Lösungen

---

Die Mischungsenthalpie  $\Delta H$  von MHPC-Lösungen wird durch die Hydratisierung der Hydroxyl- und Ethergruppen beeinflusst [Haque (a), 1993]. Die Mischungsentropie  $\Delta S$  einer MHPC-Lösung setzt sich aus dem Entropieanteil des Lösungsmittels und dem des Polymers zusammen. Die Entropie des Polymers nimmt dabei im gelösten Zustand zu. Die Entropie des Wassers wird einerseits durch Ethanol erhöht [Bauer, 1991], andererseits verliert Wasser Entropie durch Wechselwirkungen mit dem Polymer. Im Verhältnis zur Zahl der Wassermoleküle tragen nur wenige Polymermoleküle zur Entropie des Systems bei. Daher überwiegt der Entropieverlust des Wassers (negative Excessentropie) bei weitem dem Entropiegewinn des gelösten Polymers. Durch das Lösen des Polymers kommt es daher zu einer Entropieabnahme des Systems. Bei niedrigen Temperaturen übersteigt der Betrag des Enthalpieterms  $\Delta H$  den Wert von  $T \cdot \Delta S$  und es ergibt sich eine negative freie Mischungsenthalpie  $\Delta G$ . Mit zunehmender Temperatur steigt jedoch der Wert des Terms  $T \cdot \Delta S$ . Bei Überschreiten der Trübungstemperatur wird  $\Delta H$  überkompensiert und das Polymer wird unlöslich.

Die Trübung von MHPC-Lösungen ist ein Maß für die Löslichkeit des Polymers in der Wasserphase [Sarkar, 1995]. Dabei sind Löslichkeit und Trübungseigenschaften abhängig vom Lösungsmittel und der Temperatur, sowie von der Konzentration und dem Substitutionstyp des Polymers. Die hydrophilen Hydroxypropylsubstituenten verbessern die Wasserlöslichkeit dabei stärker als die lipophilen Methylsubstituenten. Der MHPC-Polymerisierungsgrad beeinflusst die Trübung hingegen nur geringfügig. Celluloseether zeigen das Phänomen der inversen Löslichkeit: Mit steigender Temperatur nimmt die Löslichkeit des Polymers ab. Im Bereich der Trübungstemperaturen kommt es zur Ausfällung des Polymers und Bildung eines teilweise gelartigen Zweiphasensystems, das als Mischungslücke bezeichnet werden kann. Isotherme und temperaturabhängige Trübungsmessungen in Abhängigkeit des Ethanolgehaltes der Mischung geben Aufschluss über Hydratations- und Dehydratationsvorgänge der MHPC im Lösungsmittel.

### 2.3.1 Trübung unter isothermen Bedingungen

Die Löslichkeit von MHPC in Ethanol-Wasser-Mischungen unter isothermen Bedingungen bei 20 °C ist vom Ethanolgehalt der Mischung und vom Substitutionstyp abhängig. Abbildung 2.3-1 zeigt die Lichttransmission von 2.5 %igen ethanolhaltigen MHPC-Lösungen sowie Ethanol-Wasser Mischungen. Durch die Ausfällung des Vergällungsmittels Phtalsäurediäthylester kommt es im Ethanolkonzentrationsbereich zwischen 10 % und 40 % zu einer leichten Trübung der Lösungen, die aber keinen Einfluß auf die Löslichkeit der MHPC hat. Übersteigt die Ethanolkonzentration 50 % zeigen alle Lösungen eine deutliche Trübung, die durch partielle Ausfällung der MHPC und Bildung eines gelartigen Zweiphasensystems hervorgerufen wird. Die

## 2 MHPC-Lösungen

Ausfällung des Polymers ist dabei abhängig von der Ethanolkonzentration und vom MHPC-Typ. Die Ethanolkonzentration, bei der die Lichttransmission 50 % ihres Ausgangswertes erreicht wird im Folgenden als kritische Trübungskonzentration bezeichnet. Sie beträgt für MHPC 2208: 57 %, für MHPC 2906: 72 % und für MHPC 2910: 85 %. Im Bereich dieser Ethanolkonzentrationen kommt es zu einer deutlichen Reduzierung der Viskosität (vgl. Kapitel 2.5.2). Ethanol verringert die Polarität des Lösungsmittels, so dass MHPC 2910 als lipophilster Celluloseether die höchste Toleranz gegenüber Ethanolzusatz zeigt.

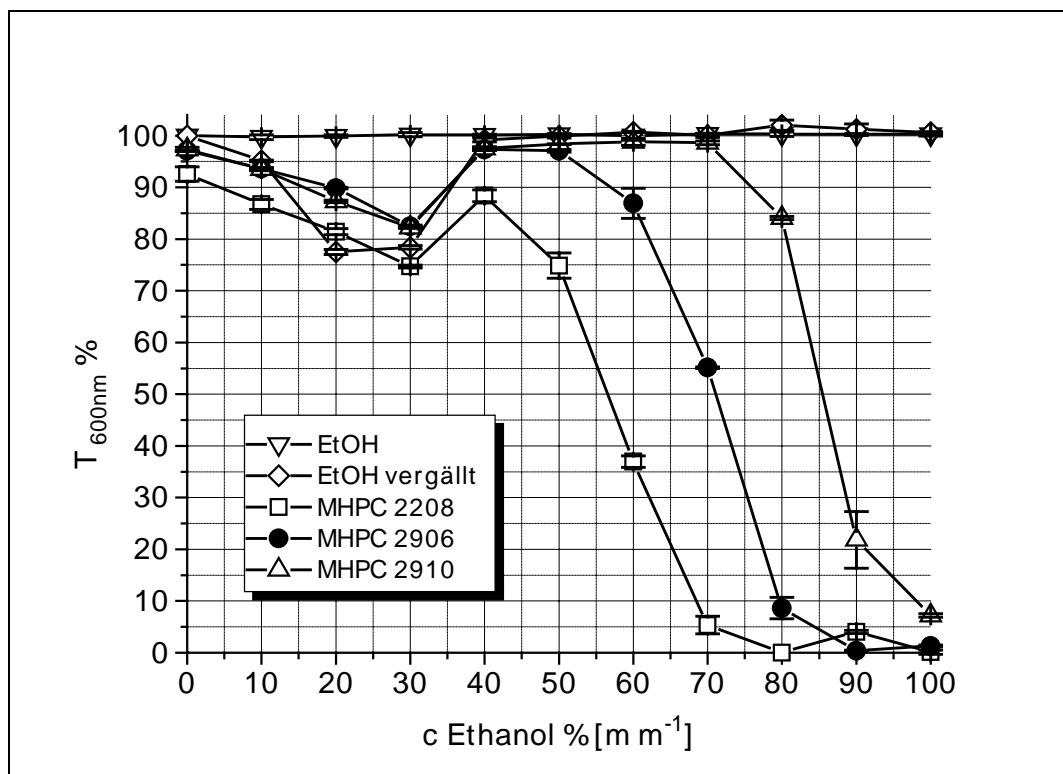


Abbildung 2.3-1 Ethanoleinfluss auf die Trübung von 2.5%igen MHPC-Lösungen und Ethanol-Wasser Mischungen. Dargestellt sind die Messwerte mit Standardabweichungen

### 2.3.2 Thermoreversible Trübung

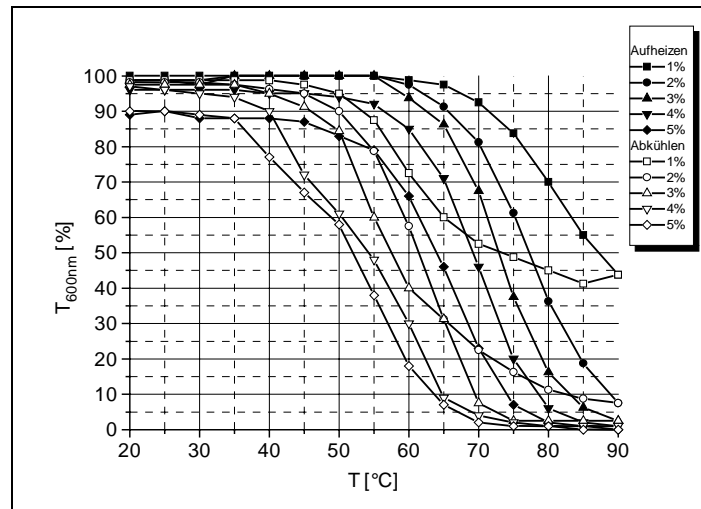
MHPC-Lösungen zeigen thermoreversible Trübung [Sarkar, 1979]: Mit steigender Temperatur kommt es zu einer endothermen Dehydratisierung des Polymers, die mit partieller oder vollständiger Ausfällung des Polymers einhergeht. Zusätzlich kann es in Abhängigkeit vom Substitutionstyp zu einem Sol-Gel-Übergang kommen (vgl. Kapitel 2.5.4). Beim Abkühlen tritt eine exotherme Rehydratisierung des Polymers ein. Durch temperaturabhängige Messung der Lichttransmission kann dieser Vor-

## 2 MHPC-Lösungen

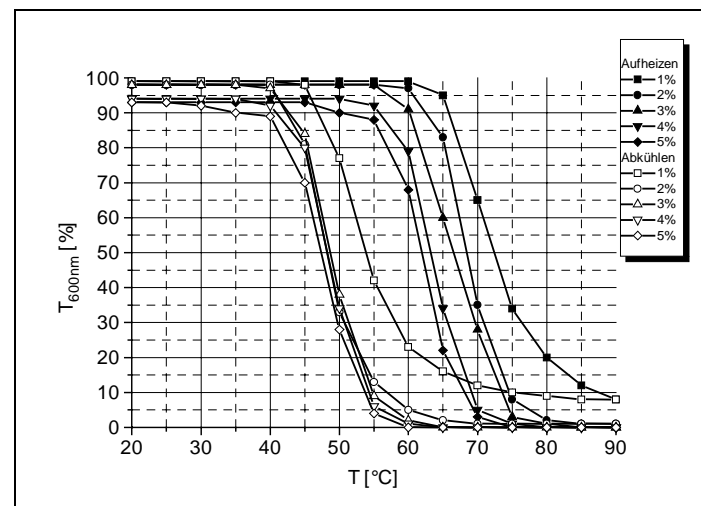
---

gang verfolgt werden. Hierzu werden die Proben mit einer Rate von  $2\text{ °C min}^{-1}$  aufgeheizt und anschließend wieder abgekühlt. Die Transmissions-Temperatur-Kurven zeigen eine Hysterese. Die Temperatur am Wendepunkt der Aufheizkurve wird als Trübungspunkt ( $T_{\text{trüb}}$ , cloud point, Entmischungspunkt) bezeichnet. Entsprechend wird die Temperatur am Wendepunkt der Abkühlkurve reverser Trübungspunkt genannt. Die Tangentensteigung am Wendepunkt der Kurven stellt ein Maß für die Trübungsgeschwindigkeit dar.

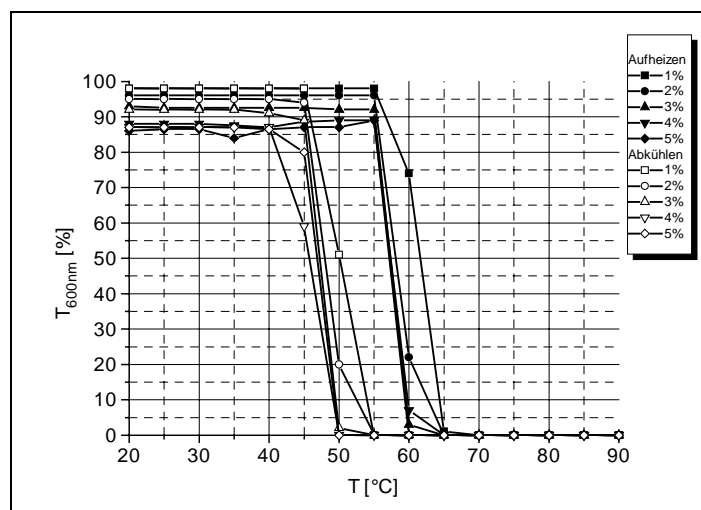
Die Abbildungen 2.3-2 a-c zeigen den Einfluss der MHPC-Konzentration auf den Verlauf der Transmissions-Temperatur-Kurven. Der Verlauf der Kurven wird durch eine Hysterese beschrieben. Das Erreichen der ursprünglichen Lichttransmission nach dem Abkühlen belegt die vollständige Reversibilität der temperaturabhängigen Trübung. Bei den Aufheizkurven kommt es im Temperaturbereich zwischen 55 und 80 °C zu einer sprunghaften Abnahme der Lichttransmission. Eine bei Raumtemperatur klare, leicht opaleszierende Lösung trübt sich dabei milchig-weiß ein. Die Trübungspunkte und Trübungsgeschwindigkeiten der Lösungen werden durch den MHPC-Typ bestimmt. MHPC 2910 zeigt die schnellste Eintrübung und den niedrigsten Trübungspunkt. Die reversen Trübungspunkte der Abkühlkurven sind im Vergleich zu den Trübungspunkten der Aufheizkurven zu niedrigeren Temperaturen verschoben.



a



b



c

Abbildung 2.3-2 Konzentrationseinfluss auf die temperaturabhängige Lichttransmission von wässrigen MHPC-Lösungen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Dargestellt sind die Aufheizkurven (geschlossene Symbole) und Abkühlkurven (offene Symbole).

## 2 MHPC-Lösungen

Tabelle 2.3-1 zeigt den Einfluss der MHPC-Konzentration und den des MHPC-Typs auf die Trübungspunkte  $T_{\text{trüb}}$  der wässrigen Polymerlösungen. Die aus den Aufheizkurven der Proben ermittelten Trübungspunkte sinken mit steigender Polymerkonzentration. MHPC 2208 besitzt die höchsten Trübungstemperaturen und zeigt die stärkste Konzentrationsabhängigkeit. Ordnet man die Celluloseether nach steigenden Trübungspunkten, welche ein Maß für die Hydrophilie des Celluloseethers sind, ergibt sich folgende Reihung: MHPC 2208 > MHPC 2906 > MHPC 2910. Durch Konzentrationserhöhung kommt es zu einer Zunahme der möglichen Polymerwechselwirkungen und somit zu einer Abnahme der Trübungspunkte.

c MHPC [ $\text{m m}^{-1}$ ]	1	2	3	4	5
MHPC	Trübungspunkt [°C]				
2208	80	77	74	70	66
2906	73	70	68	65	63
2910	61	60	59	59	58

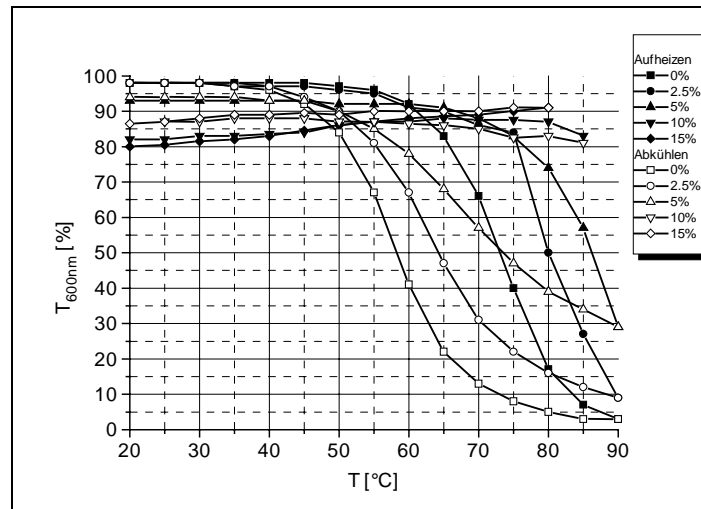
*Tabelle 2.3-1 Konzentrationseinfluss auf die Trübungspunkte von wässrigen MHPC-Lösungen.*

Tabelle 2.3-2 gibt die Zahlenwerte der mittleren Tangentensteigung am Wendepunkt der Aufheizkurven für die unterschiedlich konzentrierten MHPC-Lösungen an. MHPC 2208 zeigt demnach die geringste, MHPC 2910 die höchste Trübungsgeschwindigkeit. Die Trübungsgeschwindigkeit der Celluloseether steigt mit zunehmender Lipophilie (DS + MS).

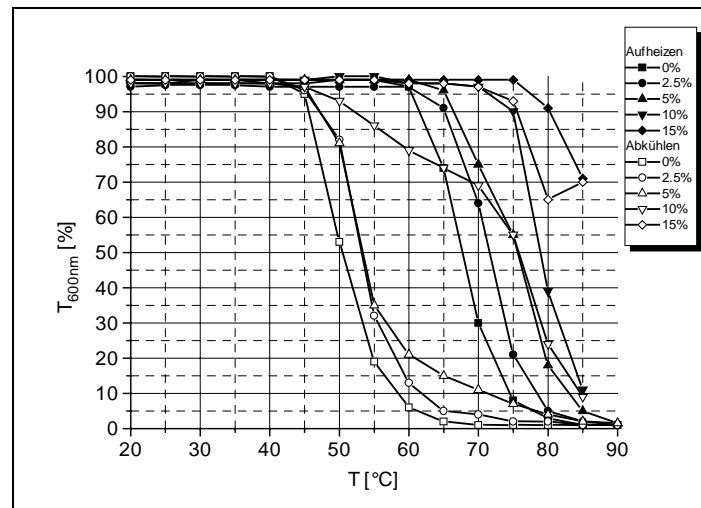
MHPC	2208	2906	2910
mittlere Tangentensteigung [ $T_{600\text{nm}} \text{ °C}^{-1}$ ]	4.3 ( $\pm 1.1$ )	6.7 ( $\pm 0.7$ )	9.3 ( $\pm 0.4$ )

*Tabelle 2.3-2 Mittlere Trübungsgeschwindigkeit von wässrigen MHPC-Lösungen.*

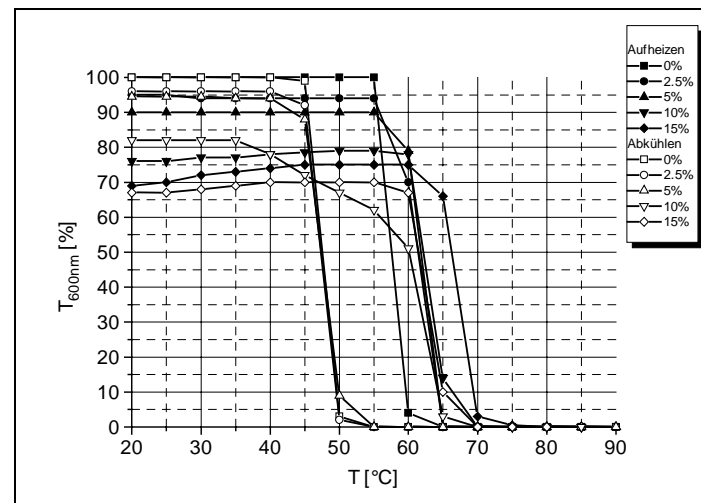
Der Zusatz von Ethanol verschiebt, wie aus den Abbildungen 2.3-3 a-c ersichtlich, die Trübung von 2.5 %igen MHPC-Lösungen zu höheren Temperaturen. MHPC 2208 Lösungen mit einem Ethanolgehalt von 10 bzw. 15 % zeigen im untersuchten Temperaturbereich keine Trübung mehr, die 15% ethanolhaltige MHPC 2906 Lösung trübt sich nur relativ schwach ein. MHPC 2910 Lösungen weisen die niedrigsten Trübungstemperaturen auf und zeigen dabei die schnellste Eintrittung.



a



b



c

Abbildung 2.3-3 Ethanoleinfluss auf die temperaturabhängige Lichttransmission von 2.5 %igen MHPC-Lösungen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Dargestellt sind die Aufheizkurven (geschlossene Symbole) und Abkühlkurven (offene Symbole).

## 2 MHPC-Lösungen

Die Trübungspunkte der ethanolhaltigen Lösungen sind in Tabelle 2.3-3 zusammengefasst. Durch Ethanolzusatz werden die Trübungspunkte erhöht. Der Anstieg der Trübungstemperaturen lässt sich durch eine verbesserte Solvation der Moleküle erklären.

c EtOH [m m <sup>-1</sup> ]	0	2.5	5	10	15
MHPC	Trübungspunkt [ °C]				
2208	75	80	85	(-)	(-)
2906	67	71	74	79	(-)
2910	57	60	62	64	67

*Tabelle 2.3-3 Ethanoleinfluss auf die Trübungspunkte von 2.5 %igen MHPC-Lösungen.*

Die Zahlenwerte der mittleren Tangentensteigung am Wendepunkt der Aufheizkurven als Maß für die Trübungsgeschwindigkeit der Lösungen sind in Tabelle 2.3-4 aufgeführt. MHPC 2208 besitzt demnach die geringste, MHPC 2910 die höchste Trübungsgeschwindigkeit. Die Werte unterscheiden sich nicht signifikant von denen der MHPC-Konzentrationsreihe. Die ethanolabhängige Trübungsgeschwindigkeit wird primär durch den MHPC-Typ bestimmt.

MHPC	2208	2906	2910
mittlere Tangentensteigung [T <sub>600nm</sub> % °C <sup>-1</sup> ]	5.4 (± 0.7)	7.6 (± 1.7)	8.7 (± 1.1)

*Tabelle 2.3-4 mittlere Trübungsgeschwindigkeit von ethanolhaltigen 2.5 %igen MHPC-Lösungen.*

Die lösungsmittel- und temperaturabhängigen Trübungsuntersuchungen von MHPC-Lösungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die MHPC-Löslichkeit bei 20° C ist sowohl vom Substitutionstyp des Polymers als auch von der Polarität des Lösungsmittels abhängig. Ethanol erhöht als Kosolvens im Konzentrationsbereich bis 40 % die Löslichkeit. Oberhalb von 50 % Ethanolgehalt verringert sich die MHPC-Löslichkeit. Für die Toleranz von MHPC gegenüber Ethanol lässt sich folgende Reihenfolge aufstellen: MHPC 2208 < MHPC 2906 < MHPC 2910.
- Die Trübungstemperaturen werden primär durch den Substitutionstyp der Polymere (MHPC 2208 > MHPC 2906 > MHPC 2910) bestimmt. T<sub>trüb</sub> wird mit steigender MHPC-Konzentration erniedrigt und mit steigendem Ethanolgehalt erhöht. Mit steigender Lipophilie der Celluloseether (DS+MS) wird die Trübungsgeschwindigkeit erhöht.

## 2 MHPC-Lösungen

---

### 2.4 Ober- und Grenzflächeneigenschaften

#### 2.4.1 Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannungen von Ethanol-Wasser-Mischungen<sup>1</sup> und ethanolhaltigen 2.5%igen MHPC-Lösungen sind in Abbildung 2.4-1 dargestellt.

Die Oberflächenspannung wässriger MHPC-Lösungen wird durch den MHPC-Typ bestimmt. Mit steigender Lipophilie des Polymers lässt sich für die Oberflächenspannung folgende Reihenfolge feststellen: MHPC 2208 < MHPC 2906 < MHPC 2910. Ethanolzusatz verringert die Oberflächenspannungen der Mischungen. Ab 20 % Ethanol verlaufen die Adsorptionsisothermen der Ethanol-Wasser-Mischungen und die der Polymerlösungen nahezu deckungsgleich. Ethanolzusatz erhöht die Löslichkeit der Polymere in der wässrigen Phase (vgl. Kapitel 2.3). Offenbar wird dadurch die Affinität der Polymere zur Oberfläche verringert. Weiterhin ist es denkbar, dass MHPC kompetitiv durch Ethanol aus der Oberfläche verdrängt wird. Bei Ethanolkonzentrationen > 20 % wird die Oberflächenspannung primär durch Ethanol bestimmt.

---

<sup>1</sup>Um den Einfluss des Vergällungsmittels Phtalsäurediethylester auf die Oberflächenspannungen zu überprüfen wurden Adsorptionsisothermen von reinen Ethanol-Wasser- und vergällten Ethanol-Wasser-Mischungen erstellt. Da sich die beiden Adsorptionsisothermen im Rahmen der Messgenauigkeit nur geringfügig unterscheiden, wird im folgenden der Einfluss des Vergällungsmittels auf die Ober- und Grenzflächenspannungen vernachlässigt.



## 2 MHPC-Lösungen

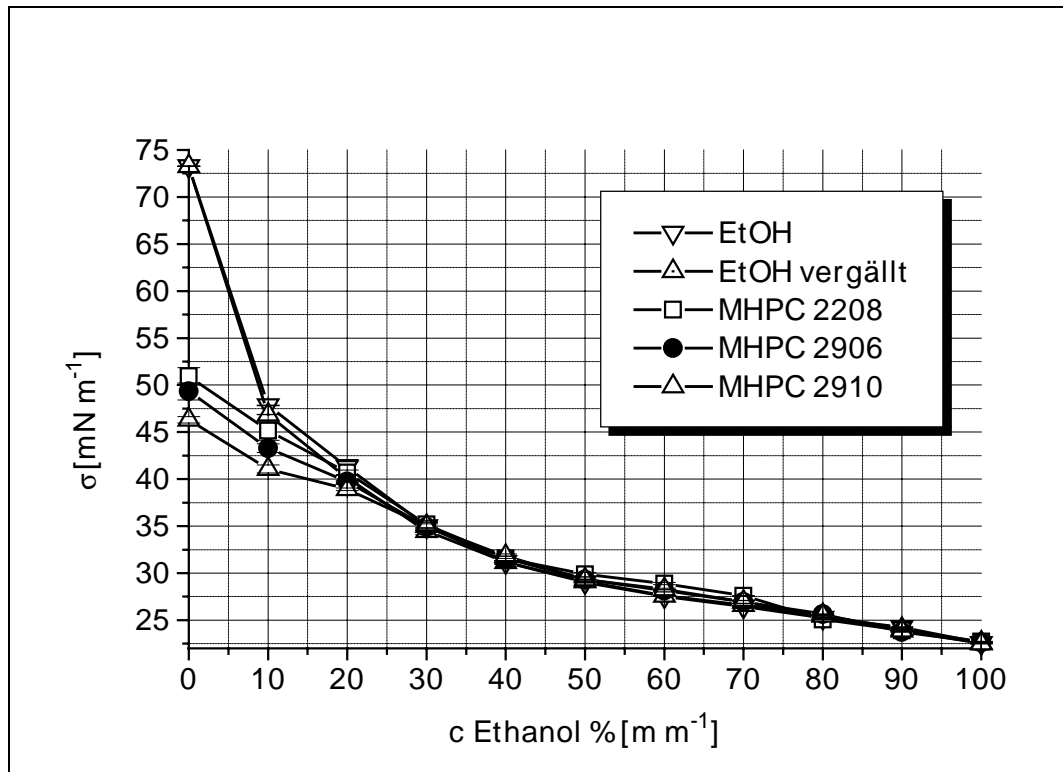


Abbildung 2.4-1 Oberflächenspannungen von Ethanol-Wasser-Mischungen und 2.5%igen MHPC-Lösungen.

### 2.4.2 Oberflächenfilmdicke

Die Ellipsometrie ist eine Messmethode zur zerstörungsfreien Untersuchung von dünnen Grenzflächenfilmen, mit der es möglich ist die Filmdicke von adsorbierten Schichten zu bestimmen [Frank, 1963]. Grundlage der Messung ist die Tatsache, dass sich die optischen Eigenschaften von polarisiertem Licht bei der Reflexion an Grenzflächen verändern. Durch Messung der Änderung der ellipsometrischen Winkel  $\Delta$  und  $\Psi$  ist es möglich, die Filmdicke und den Brechungsindex von im Idealfall monomolekularen Adsorptionsschichten zu bestimmen. Zeitabhängige Messungen lassen auf die Adsorptionskinetik schließen [Miller, 1999].

Abbildung 2.4-2 zeigt am Beispiel ethanolhaltiger 2.5%iger MHPC 2208-Lösungen den typischen Verlauf des ellipsometrischen Winkels  $\Delta$  in Abhängigkeit von der Zeit. Bereits wenige Sekunden nach Beginn der Messung stellen sich bei allen Lösungen Plateauwerte für die ellipsometrischen Winkel  $\Delta$  ein, die auf eine schnelle Gleichgewichtseinstellung in der Adsorptionsschicht deuten. Durch Ethanolzusatz wird  $\Delta$  zu kleineren Werten verschoben.

## 2 MHPC-Lösungen

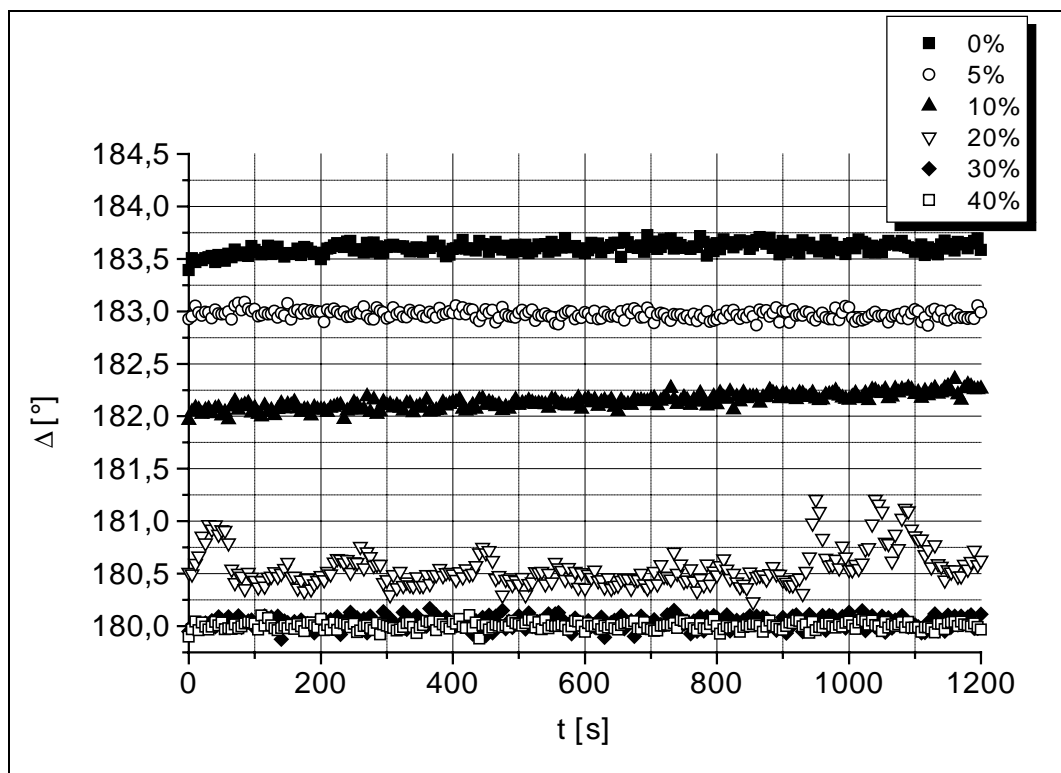


Abbildung 2.4-2 Ethanoleinfluss auf Gleichgewichtseinstellung des ellipsometrischen Winkels  $\Delta$  am Beispiel 2,5 %iger MHPC-2208-Lösungen.

Der Ethanoleinfluss auf die Oberflächenfilmdicke von 2,5%iger MHPC-Lösungen ist in Abbildung 2.4-3 dargestellt. Die Oberflächenfilmdicke wurde aus den ellipsometrischen Winkel  $\Delta$  und  $\Psi$  im dynamischen Gleichgewicht berechnet. Die Oberflächenfilmdicken von wässrigen MHPC-Lösungen betragen für MHPC 2208  $42 (\pm 3)$ , für MHPC 2906  $50 (\pm 3)$  und für MHPC 2910  $46 (\pm 1)$  nm. Von der Größenordnung sind sie damit vergleichbar mit Angaben für die Oberflächenfilmdicke von Polyvinylalkohol (PVA) Lösungen. Für wässrige PVA-Lösungen ( $M_r = 86000 \text{ g mol}^{-1}$ ) wird eine Dicke von 42 nm angegeben [De Fleijter, 1978].

Durch Ethanolzusatz nimmt die Dicke der adsorbierten MHPC-Oberflächenfilme tendenziell zu. Mögliche Erklärungsansätze für die ethanolabhängige Dickenzunahme der Grenzflächenfilme sind einerseits die Zunahme des mittleren spezifischen MHPC-Volumens (vgl. Kapitel 2.2) und andererseits die Abschwächung inter- bzw. intramolekularer Polymerwechselwirkungen (vgl. Kapitel 2.3). Ethanolzusatz führt zu einer Entknäulung und Streckung der Makromoleküle. Unter der Annahme, dass die Filmdicke nicht durch die Anwesenheit des Vergällungsmittels beeinflusst wird, erscheint die Bildung eines voluminöseren MHPC-Oberflächenfilmes dadurch plausibel. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Verhältnisse an der Öl-Wasser-Grenzfläche erscheint gerechtfertigt, da sich Oberflächen- und Grenzflächeneigenschaften in der Regel nur quantitativ nicht aber qualitativ unterscheiden.

## 2 MHPC-Lösungen

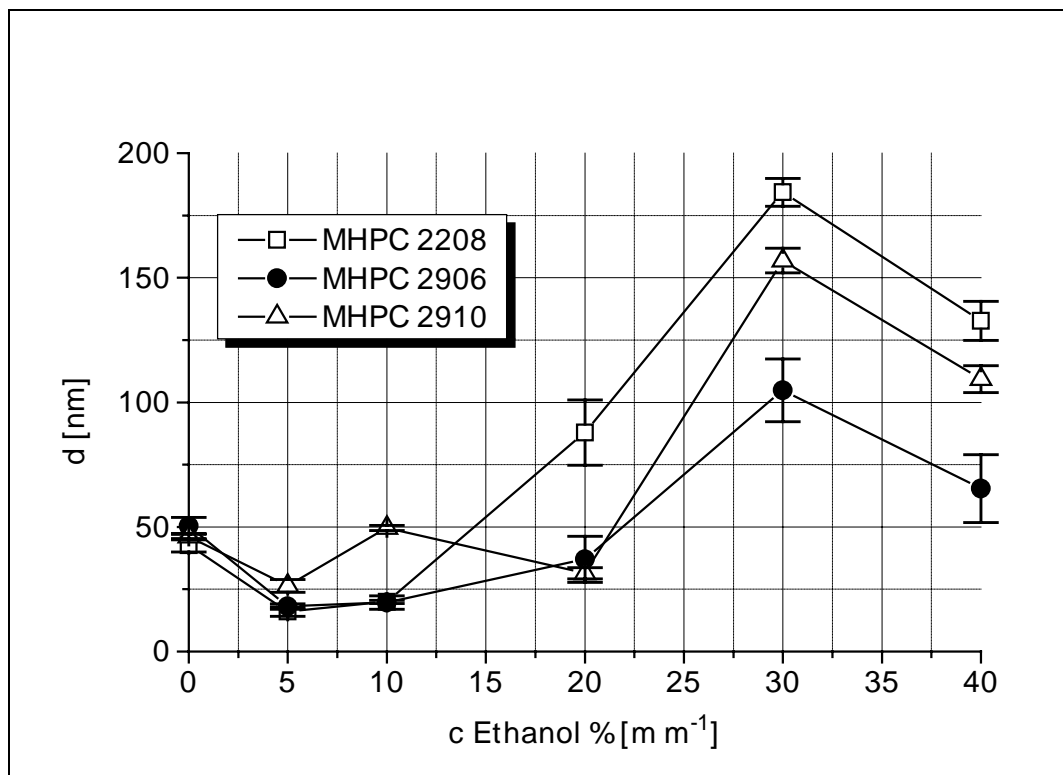


Abbildung 2.4-3 Ethanoleinfluss auf die Oberflächenfilmdicke  $d$  von 2.5 %igen MHPC-Lösungen. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung der berechneten Filmdicke an.

### 2.4.3 Dynamische Grenzflächenspannung

Dynamische, d.h. zeitabhängige Messungen der Grenzflächenspannung in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration und dem Lösungsmittel liefern qualitative und quantitative Aussagen sowohl über die MHPC-Adsorption als auch über die Adsorptionsgeschwindigkeit, mit der die Grenzflächenfilme gebildet werden. Die Grenzflächenspannung zwischen MHPC-Lösungen und MCT in Abhängigkeit der Zeit wurden mit Hilfe der ADSA (axissymmetric drop shape analysis) gemessen. Bei dieser Methode wird die Grenzflächenspannung aus dem Profil eines an einer Kapillare hängenden Tropfens bestimmt [Möbius, 1998].

Abbildung 2.4-4 stellt den typischen Verlauf der Grenzflächenspannung  $\gamma$  in Abhängigkeit von der Zeit am Beispiel unterschiedlich konzentrierter wässriger MHPC 2208-Lösungen dar.

## 2 MHPC-Lösungen

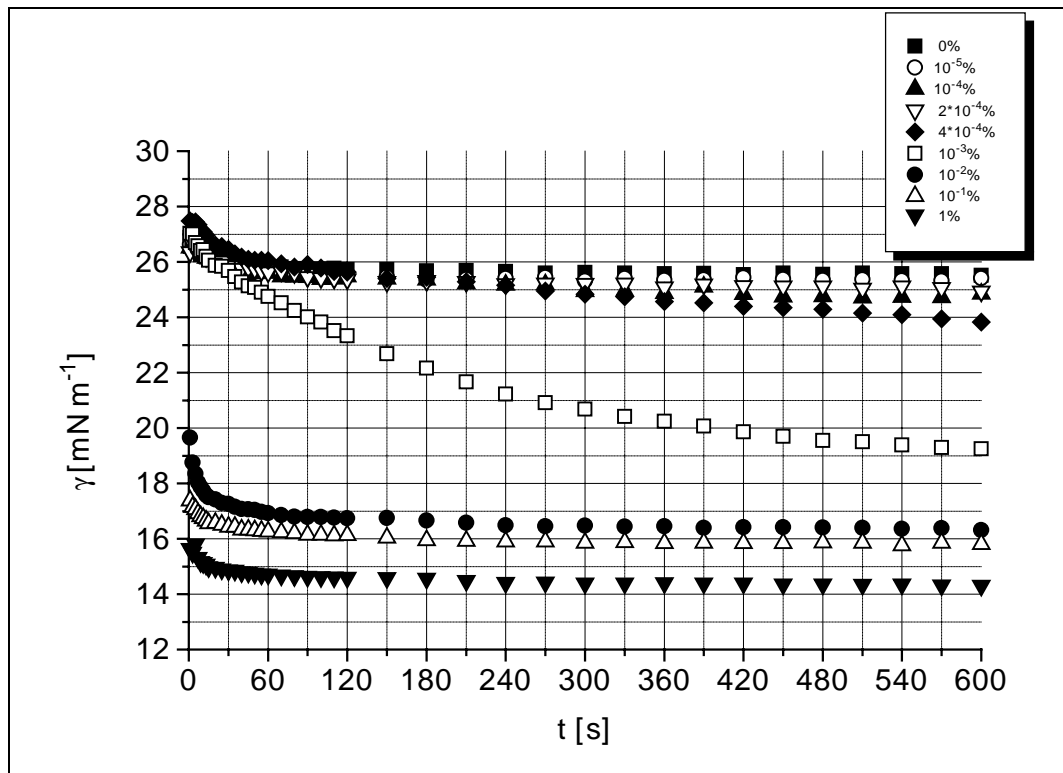


Abbildung 2.4-4 Dynamische Grenzflächenspannung zwischen wässrigen MHPC 2208-Lösungen und MCT in Abhängigkeit der Zeit.

Das polymerfreie Öl-Wasser-System zeigt eine Absenkung der dynamischen Grenzflächenspannung um etwa  $1 \text{ mN m}^{-1}$ , die durch die Anwesenheit von freien Fettsäuren in MCT zu erklären ist. Polymerlösungen niedriger Konzentrationen ( $10^{-5}$  -  $4 \cdot 10^{-4}$  %) senken die Grenzflächenspannung geringfügig, ein dynamisches Gleichgewicht stellt sich relativ langsam ein. Eine deutliche Änderung der Grenzflächenspannung tritt erst ab einer MHPC-Konzentration von  $1 \cdot 10^{-3}$  % in Erscheinung. Oberhalb dieser Konzentration erreichen die Grenzflächenspannungen immer schneller ein dynamisches Gleichgewicht.

Zur Erstellung von Adsorptionsisothermen werden die Grenzflächenspannungen im dynamischen Gleichgewicht nach „unendlicher Äquilibrierzeit“ benötigt. Die in Abbildung 2.4-5 dargestellten Gleichgewichtsgrenzflächenspannungswerte  $\gamma_{\text{eq}}$  wurden durch Extrapolation mit Hilfe der Hansen-Joos Langzeitnäherung ermittelt [Hansen, 1960, Joos 1982, Makievski, 1997] (vgl. Kapitel 5.5.7).

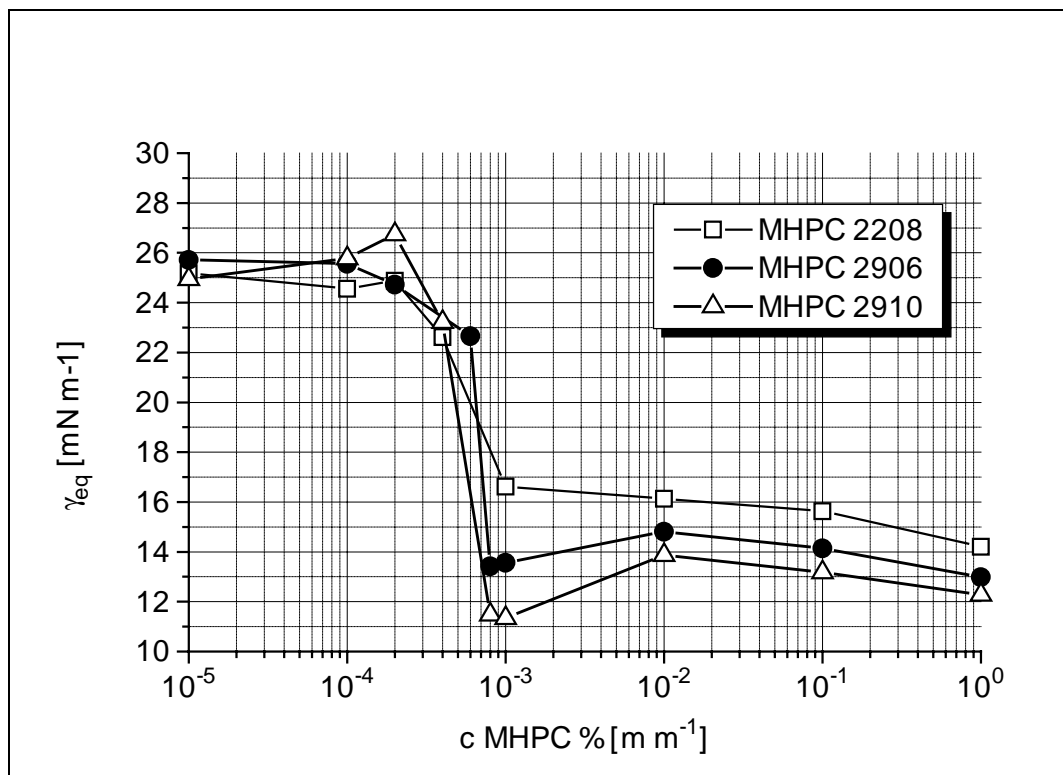


Abbildung 2.4-5 Adsorptionsisothermen für wässrige MHPC-Lösungen.

Die so erhaltenen Adsorptionsisothermen lassen sich in vier charakteristische Konzentrationsbereiche unterteilen:

1. Stark verdünnte MHPC-Lösungen im Konzentrationsbereich von  $10^{-5}$  bis  $10^{-4}$  % bewirken eine geringfügige Absenkung der Grenzflächenspannung.
2. Im Konzentrationsbereich von  $10^{-4}$  -  $10^{-3}$  % kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Grenzflächenspannung.
3. Die kritische Aggregationskonzentration (CAC) der Polymere liegt im Bereich einer MHPC-Konzentration von  $10^{-3}$  %. Analog zur kritischen Micellbildungskonzentration (CMC) niedermolekularer Tenside ist im Bereich der CAC die Bildung intermolekularer Aggregate zu diskutieren.
4. Im Konzentrationsbereich von  $10^{-3}$  - 1 % MHPC nimmt die Grenzflächenspannung weiterhin schwach ab.

Ein besonderes Merkmal der MHPC-Adsorptionsisothermen ist das Erreichen einer CAC in einem sehr engen Konzentrationsbereich. Dieses charakteristische Adsorptionsverhalten („high affinity adsorption“) wird für Polymertenside häufig in der Literatur beschrieben [Berger, 1997; Wessely, 1995]. Die MHPC 2906 und 2910 Adsorptionsisothermen zeigen Minima im Bereich der CAC, die durch die Polydispersität der Molmassen erklärt werden können. Nach der CAC erreichen die Grenzflächenspannungen aller MHPC-Typen keinen konstanten Plateauwert, sondern sie

## 2 MHPC-Lösungen

fallen weiterhin leicht ab. Dies deutet auf eine konzentrationsabhängige Konformationsänderung der Polymere an der Grenzfläche und / oder die Bildung multimolekularer Grenzflächenfilme hin.

Ordnet man die Grenzflächenspannungswerte im Bereich der CAC nach steigender Lipophilie des Polymers lässt sich folgende Reihe aufstellen: MHPC 2208 < MHPC 2906 < MHPC 2910. MHPC 2910 weist als lipophilstes Polymer die größte Grenzflächenaktivität auf.

Mit Hilfe der Gibbs'schen Gleichung kann die adsorbierte Polymermenge in Abhängigkeit von der Konzentration berechnet werden:

$$\Gamma = -\frac{1}{R \cdot T} \cdot \frac{d\gamma}{d \ln c}$$

$\Gamma$	adsorbierte Polymermenge [ $\text{mol m}^{-2}$ ]
$R$	Gaskonstante [ $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]
$T$	absolute Temperatur [K]
$\gamma$	Grenzflächenspannung [ $\text{N m}^{-1}$ ]
$\ln c$	Logarithmus der Polymerkonzentration [-]

Die Sättigungsadsorption oder Grenzflächenexzesskonzentration  $\Gamma_{\max}$  gibt die maximal adsorbierte Polymermenge im Bereich der CAC an. Der Platzbedarf eines MHPC-Moleküls ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$A = \frac{10^{18}}{N_A \cdot \Gamma_{\max}}$$

$A$	Platzbedarf pro Molekül [ $\text{nm}^2$ ]
$N_A$	Avogadro Konstante [ $\text{mol}^{-1}$ ]
$\Gamma_{\max}$	Sättigungsadsorption [ $\text{mol m}^{-2}$ ]

Die wichtigsten Adsorptionsparameter für MHPC an der Wasser-MCT Grenzfläche sind in Tabelle 2.4-1 aufgeführt. Die zur Berechnung verwendeten Molmassen wurden viskosimetrisch bestimmt (vgl. 2.1). Im Gegensatz zu niedermolekularen Tensiden (Tabelle 2.4-2) liegt die CAC von MHPC bei sehr niedrigen Polymerkonzentrationen der Größenordnung von  $1.8 \cdot 10^{-7} \text{ mol l}^{-1}$ . Eine Abhängigkeit der CAC vom MHPC-Typ ist nicht zu erkennen. Die mit der Gibbs'schen Gleichung berechneten Sättigungsadsorptionen und der daraus resultierende Platzbedarf pro MHPC-Molekül stehen im Zusammenhang mit den Molmassen der Polymere. MHPC 2208 weist als Polymer mit der größten Molmasse die niedrigste Sättigungsadsorption und dementsprechend den größten Platzbedarf auf.

## 2 MHPC-Lösungen

Überraschenderweise ist der Platzbedarf pro Molekül mit 0.13 bis 0.62 nm<sup>2</sup> auffallend klein. Die Werte können auf Grund der molekularen MHPC-Dimensionen (vgl. Kapitel 2.5.1) nicht dem Platzbedarf des gesamten Moleküls entsprechen, sondern eher dem Platzbedarf eines lipophilen Molekülsegmentes. Die Zahlenwerte unterstützen das Modell der „train-loop-tail“ Adsorption von Polymeren an Grenzflächen.

	CAC [mol l <sup>-1</sup> ]	$\Gamma_{\max}$ [mol m <sup>-2</sup> ]	A [nm <sup>2</sup> ]
MHPC 2208	$1.94 \cdot 10^{-7}$	$2.7 \cdot 10^{-6}$	0.62
MHPC 2906	$1.76 \cdot 10^{-7}$	$1.3 \cdot 10^{-5}$	0.13
MHPC 2910	$1.82 \cdot 10^{-7}$	$6.9 \cdot 10^{-6}$	0.24

*Tabelle 2.4-1 Adsorptionsparameter für MHPC an der Wasser-MCT-Grenzfläche (gerundete Werte)*

Tabelle 2.4-2 gibt zum Vergleich Literaturwerte der Adsorptionsparameter für das nichtionische Monomertensid Dimethyl-decyl-diethyl-phosphinoxid (DMPO) [Lunkenheimer, 1987], das Phospholipid  $\alpha$ -Dipalmitoyl-phosphatidyl-cholin (DMPE) [Junbai, 1996] und das nichtionische Blockpolymer Triethylenglycol-hexamethacrylsäure [Wessely, 1995] an.

	M <sub>r</sub> [g mol <sup>-1</sup> ]	Methode	Grenzfläche	CMC, CAC [mol l <sup>-1</sup> ]	$\Gamma_{\max}$ [mol m <sup>-2</sup> ]	A [nm <sup>2</sup> ]
DMPO	218	Ring	Luft-Wasser	$3 \cdot 10^{-1}$	$3.8 \cdot 10^{-6}$	0.44
DMPE	636	ADSA	Chloroform-Wasser	$2 \cdot 10^{-5}$	$4.6 \cdot 10^{-6}$	0.36
THB	46400	Platte	Luft-Wasser	$7 \cdot 10^{-8}$	$7 \cdot 10^{-6}$	0.24

*Tabelle 2.4-2 Adsorptionsparameter für nichtionische Moleküle (Literaturwerte)*

Abbildung 2.4-6 zeigt den Einfluss von Ethanol auf den Verlauf der Grenzflächenspannung in Abhängigkeit der Zeit am Beispiel von 2.5 %igen MHPC 2208-Lösungen. Ausgehend von den Grenzflächenspannungen der jeweiligen Lösungsmittel werden schon nach relativ kurzen Zeiten Plateauwerte erreicht. Mit steigendem Ethanolgehalt der Polymerlösungen verlangsamt sich die Gleichgewichtseinstellung. Dies lässt sich einerseits durch ethanolabhängige Erhöhung der Viskosität des Lösungsmittels (vgl. Kapitel 2.5.2) und andererseits durch die ethanolabhängige Vergrößerung des mittleren spezifischen MHPC-Volumens (vgl. Kapitel 2.2) erklären. Beide Faktoren beeinflussen die Diffusionsgeschwindigkeit der Polymere an die Grenzfläche. Die langsamere

## 2 MHPC-Lösungen

Gleichgewichtseinstellung in ethanolhaltigen Polymerlösungen kann daher mit einer Abnahme der MHPC-Diffusionskoeffizienten erklärt werden.

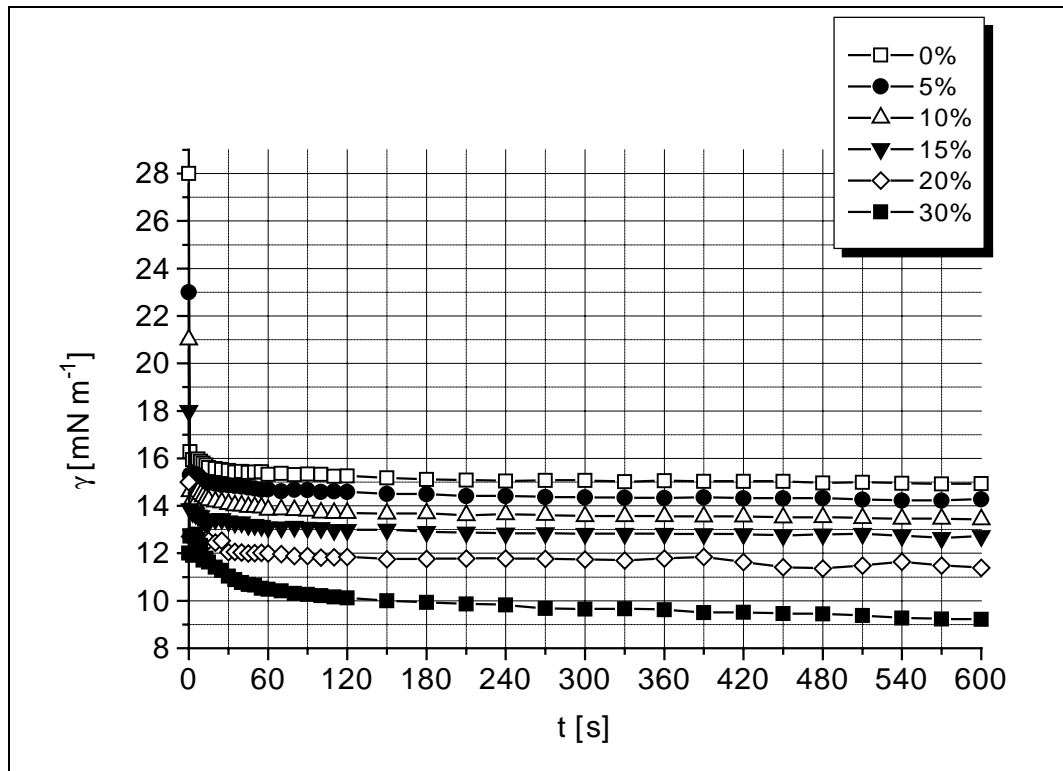


Abbildung 2.4-6 Ethanoleinfluss auf die Gleichgewichtseinstellung der Grenzflächenspannungen zwischen 2.5 %igen MHPC-2208 Lösungen und MCT.

Der Ethanoleinfluss auf die Grenzflächenspannung im dynamischen Gleichgewicht  $\gamma_{eq}$  zwischen MCT und Wasser bzw. 2.5%igen Polymerlösungen ist in Abbildung 2.4-7 dargestellt. Die Bestimmung der Werte erfolgte mit der Hansen-Joos-Langzeitnäherung. Die Kurvenverläufe weisen Ähnlichkeiten mit den ethanolabhängigen Oberflächenspannungen auf (vgl. Kapitel 2.4.1). Die Grenzflächenspannung der wässrigen MHPC-Lösungen wird durch den MHPC-Typ bestimmt. Mit steigender Lipophilie der Polymere lässt sich folgende Reihung feststellen: MHPC 2208 < MHPC 2906 < MHPC 2910. Durch Ethanolzusatz werden die Grenzflächenspannungen der Lösungen erniedrigt. Bei 30 % Ethanol weisen die Grenzflächenspannungswerte der Ethanol-Wasser-Mischungen und die der Polymerlösungen praktisch gleiche Werte auf, d.h. die Grenzflächenspannung wird primär durch den Ethanolanteil der Mischung bestimmt. Analog zu den Verhältnissen an der Oberfläche kommt es durch Ethanolzusatz zu einer Verdrängung der Polymere aus der Grenzfläche. Ähnliche Effekte, nämlich die Verdrängung von Tensiden aus der O-W-Grenzfläche durch Alkohole werden in der Literatur beschrieben [Zhou, 1990].



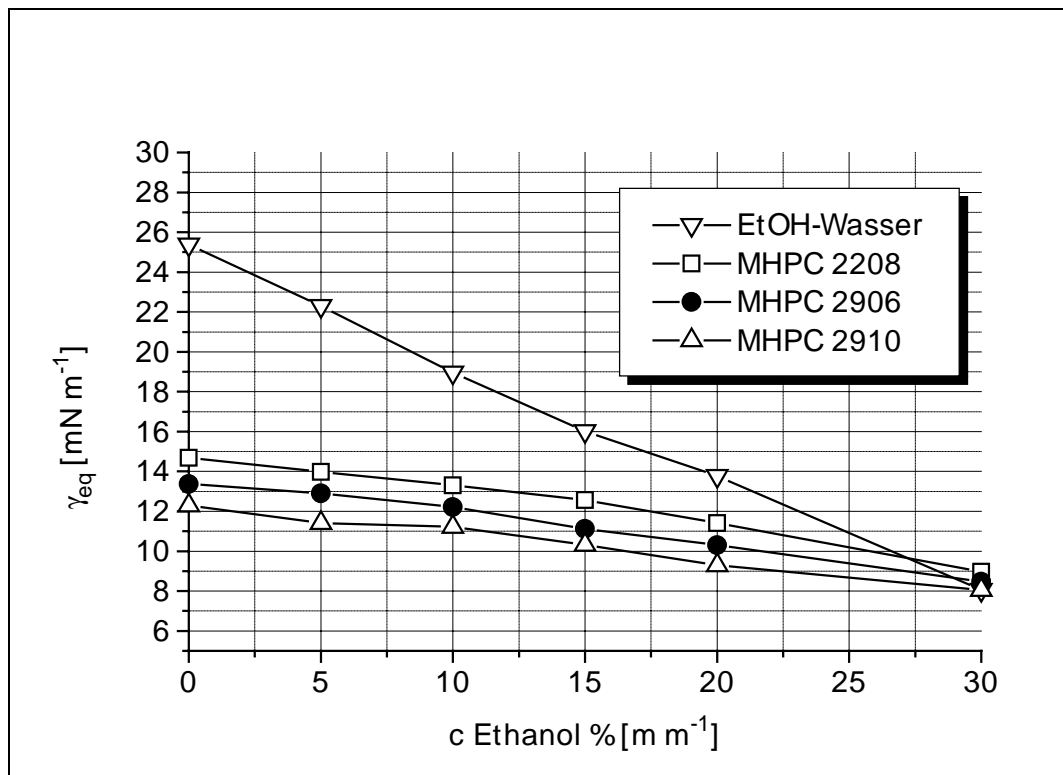


Abbildung 2.4-7 Ethanoleinfluss auf die Grenzflächenspannungen im Gleichgewicht zwischen MCT und Wasser bzw. 2.5%igen Polymerlösungen.

## 2.5 Rheologische Eigenschaften

### 2.5.1 Intrinsische Viskosität und Moleküldimensionen

Die Viskosimetrie ist eine klassische Methode zur Charakterisierung der hydrodynamischen Eigenschaften von Polymeren in Lösung. Ausgangspunkt für die Bestimmung der intrinsischen Viskosität und der hydrodynamischen Moleküldimensionen ist die Viskosität der Polymerlösungen.

Die Abbildungen 2.5-1 a-c zeigen den Einfluss von Polymerkonzentration, Ethanolgehalt des Lösungsmittels und MHPC-Typ auf die Viskosität. Aufgrund des großen Viskositätsbereiches wurden die Lösungen einerseits mittels Kapillarviskosimetrie und andererseits mit der Oszillationsrheologie im linearviskoelastischen Bereich vermessen. Im Bereich kleiner Deformationen ist der Betrag der komplexen Viskosität identisch mit dem Betrag der Scherviskosität, wenn sich Kreisfrequenz und Deformationsgeschwindigkeit entsprechen [Cox, Merz, 1958].

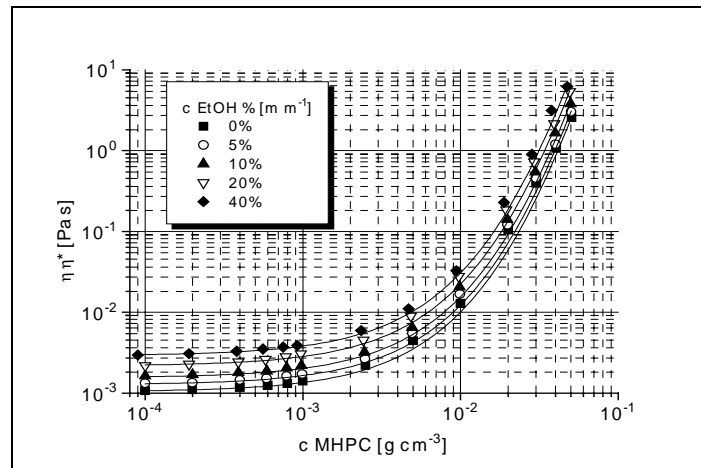
## 2 MHPC-Lösungen

---

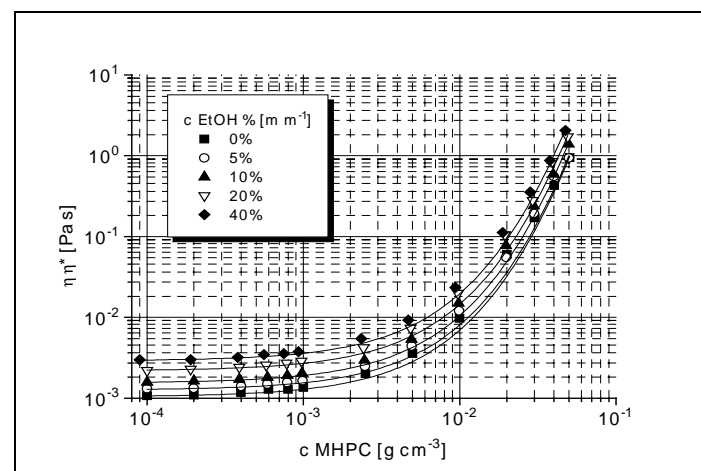
Um die mit den unterschiedlichen Methoden ermittelten Viskositätswerte vergleichen und auswerten zu können, müssen folgende Annahmen gemacht werden: Polymerlösungen mit einer MHPC-Konzentration  $\leq 10^{-2} \text{ g cm}^{-3}$  weisen nahezu idealviskoses Fließverhalten auf, so dass die mit der Kapillarviskosimetrie ermittelten Viskositäten annähernd den Ruhescherviskositäten entsprechen. Die komplexen Viskositäten der Lösungen mit einer MHPC-Konzentration  $> 10^{-2} \text{ g cm}^{-3}$  entsprechen in etwa den Ruhescherviskositäten, da die Messungen bei relativ geringer Schubspannung (5 Pa) und geringer Oszillationsfrequenz (1 Hz) durchgeführt wurden.

Alle MHPC-Typen verhalten sich, wie aus Abbildung 2.5-1 ersichtlich, qualitativ gleich. Die Viskosität ihrer Lösungen wird in erster Linie durch die Polymerkonzentration bestimmt. Durch Ethanolzusatz werden die Viskositäten parallel zu höheren Werten verschoben. Alle Viskositätskurven zeigen drei charakteristische Konzentrationsbereiche, die folgendermaßen interpretiert werden können [Dickinson, 1995]:

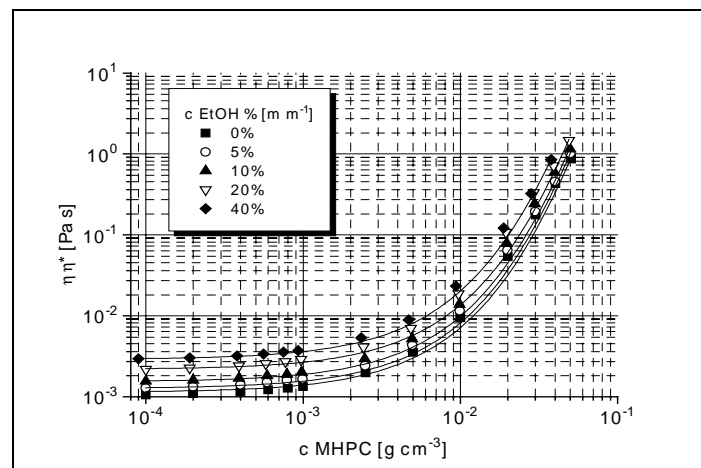
1. Unterhalb einer MHPC-Konzentration von  $10^{-3} \text{ g cm}^{-3}$  kommt es zu einem geringen Viskositätsanstieg. Dieser Konzentrationsbereich wird im folgenden als verdünnte Lösung bezeichnet und ist dadurch charakterisiert, dass die Polymermoleküle einzeln und überlappungsfrei vorliegen.
2. Zwischen  $10^{-3}$  und  $10^{-2} \text{ g cm}^{-3}$  steigt die Viskosität stärker an. Dieser Bereich wird als Übergangsbereich bezeichnet und ist dadurch gekennzeichnet, dass die Moleküle beginnen, sich gegenseitig zu überlappen. Charakteristisch für diesen Bereich ist die kritische Überlappungskonzentration  $c_{\text{krit}}$ .
3. Oberhalb von  $10^{-2} \text{ g cm}^{-3}$  kommt es zu einem drastischen Anstieg der Viskosität, der durch eine Überlappung und gegenseitige Verknäulung der Polymermoleküle zu erklären ist. Dieser Konzentrationsbereich wird im folgenden, wie in der Literatur üblich, als halb verdünnte Lösung bezeichnet.



a



b



c

Abbildung 2.5-1 Viskosität und komplexe Viskosität von MHPC-Lösungen in Abhängigkeit von Polymerkonzentration und des Ethanolgehaltes des Lösungsmittels. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Die Kurven stellen die Anpassung der Messwerte an die Philippoff Gleichung dar.  $c \text{ MHPC} \leq 10^{-2} \text{ g cm}^{-3}$ : Kapillarviskosimetrie,  $c \text{ MHPC} > 10^{-2} \text{ g cm}^{-3}$ : Oszillationsrheologie.

## 2 MHPC-Lösungen

---

Der Anteil der gelösten Moleküle an der Gesamtviskosität der Lösung wird mittels der relativen Viskosität beschrieben. Unter der Annahme, dass es sich bei den Polymeren um kugelförmige Teilchen ohne Wechselwirkungen handelt, lässt sich die relative Viskosität von stark verdünnten Lösungen mit der Einstein-Staudinger Beziehung beschreiben [Einstein, 1906 und 1911; Staudinger, 1942]:

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{LM}} = 1 + [\eta] \cdot c$$

$\eta$	Viskosität [Pa s]
$\eta_{rel}$	relative Viskosität
$\eta_{LM}$	Viskosität des Lösungsmittels [Pa s]
$[\eta]$	intrinsische Viskosität [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ]
$c$	Konzentration [g cm <sup>-3</sup> ]

Die relative Viskosität ist direkt proportional zur Konzentration, die dabei näherungsweise dem Volumenanteil der gelösten Teilchen entspricht. Die Konzentration der gelösten Moleküle wird in der Regel in g cm<sup>-3</sup> angegeben. Die intrinsische Viskosität (Grenzviskositätszahl bzw. Staudinger Index) stellt eine Proportionalitätskonstante dar, welche das spezifische Volumen eines einzelnen gelösten Moleküles bei theoretisch unendlicher Verdünnung angibt.

Eine Erweiterung des Einstein-Staudinger Viskositätsgesetzes ist die Huggins Gleichung [Huggins (a, b), 1942], mit deren Hilfe die relative Viskosität von verdünnten Polymerlösungen beschrieben werden kann:

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{LM}} = 1 + [\eta] \cdot c + k_H \cdot [\eta]^2 \cdot c^2$$

$k_H$	Hugginskonstante [-]
-------	----------------------

Die empirische Hugginskonstante stellt hierbei ein Maß für die Wechselwirkungen der gelösten Makromoleküle dar. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass je kleiner die Hugginskonstante ist, desto besser ist das Polymermolekül solvatisiert bzw. desto mehr ist die Knäuelstruktur aufgeweitet. Mit Hilfe der Huggins Gleichung wird in dieser Arbeit die intrinsische Viskosität der Polymere bestimmt.

Betrachtet man einen größeren Konzentrationsbereich, d.h. verdünnte und halbverdünnte Polymerlösungen, so kann die relative Viskosität mit Hilfe der Philippoff Gleichung [Philippoff, 1937] beschrieben werden:

## 2 MHPC-Lösungen

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{LM}} = \left| 1 + [\eta] \cdot \frac{c}{8} \right|^8$$

Die in Abbildung 2.5-1 a-c dargestellten Messwerte können hinreichend genau mit der Philippoff Gleichung beschrieben werden. In der Praxis dient die Philippoff Gleichung (bei bekannter intrinsischer Viskosität) zur Berechnung und Voraussage der Viskosität von Polymerlösungen.

Um die intrinsische Viskosität zu bestimmen, ist es zweckmäßig, die folgenden Viskositätsfunktionen einzuführen:

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c}$$

$$[\eta] = \lim_{c,D \rightarrow 0} \eta_{red}$$

$\eta_{sp}$	spezifische Viskosität [-]
$\eta_{red}$	reduzierte Viskosität [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ]
D	Deformationsgeschwindigkeit [s <sup>-1</sup> ]

Die reduzierte Viskosität ist eine charakteristische Eigenschaft der Moleküle und bezieht sich auf genau ein Teilchen, wenn sich die gelösten Teilchen unabhängig voneinander bewegen. Die intrinsische Viskosität wird in der Regel durch Extrapolation der reduzierten Viskosität auf  $c \rightarrow 0$  und  $D \rightarrow 0$  erhalten. Dies kann im Bereich von verdünnten Polymerlösungen mit der Huggins Gleichung erfolgen, wenn die reduzierte Viskosität als Funktion der Konzentration aufgetragen wird.

$$\eta_{red} = [\eta] + k_H \cdot [\eta]^2 \cdot c$$

Trägt man die reduzierte Viskosität gegen die Konzentration auf, so kann aus dem Ordinatenabschnitt der Regressionsgeraden direkt die intrinsische Viskosität abgelesen werden, während die Huggins Konstante aus der Steigung der Geraden berechnet wird. Unter der Annahme, dass im untersuchten Konzentrationsbereich annähernd die Ruhescherviskosität der Polymerlösungen bestimmt worden ist, wurde auf die Extrapolation der Scherrate  $D \rightarrow 0$  verzichtet. Abbildung 2.5-2 zeigt am Beispiel wässriger MHPC 2208-, MHPC 2906- und MHPC 2910-Lösungen die Auftragung nach Huggins.

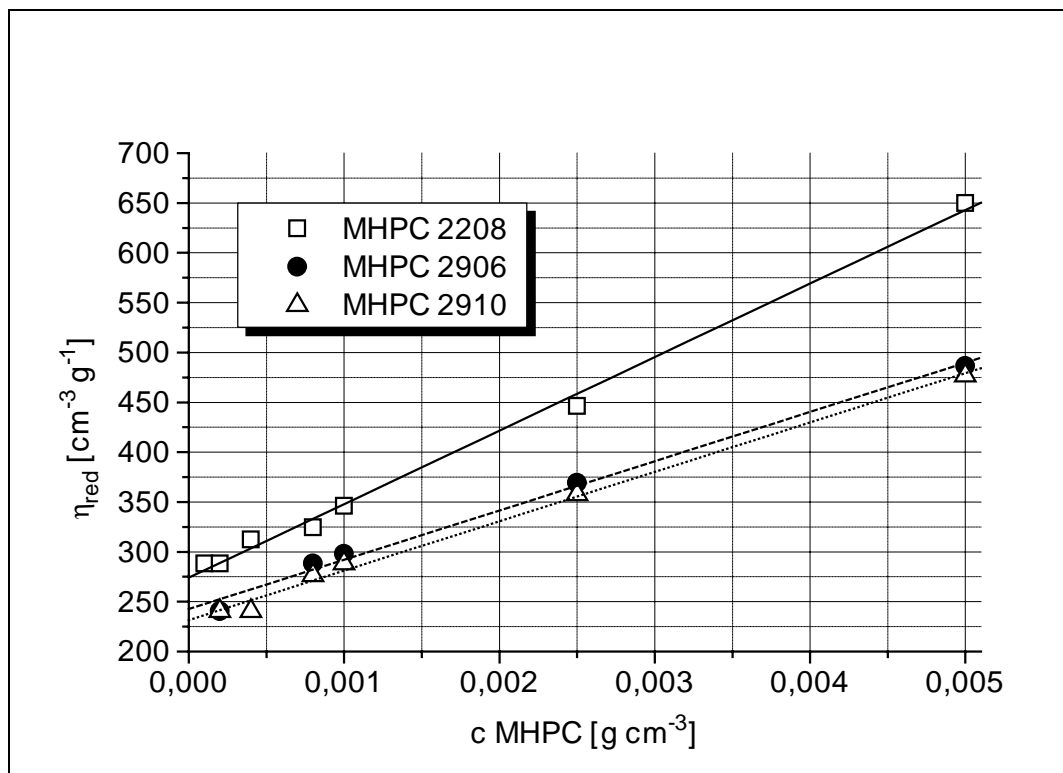


Abbildung 2.5-2 Reduzierte Viskosität verdünnter, wässriger MHPC 2208-, MHPC 2906- und MHPC 2910-Lösungen in Abhängigkeit der Polymerkonzentration. Die Regressionsgeraden stellen die Anpassung an die Huggins Gleichung dar (MHPC 2208: durchgezogene Linie, MHPC 2906: gestrichene Linie, MHPC 2910: gepunktete Linie).

In Abbildung 2.5-3 ist der Einfluss von MHPC-Typ und Ethanolgehalt der Lösung auf die intrinsische Viskosität der Polymere, die durch die Extrapolation nach Huggins ermittelt wurden, dargestellt. Unabhängig von Ethanolgehalt der Lösungen ergeben die Zahlenwerte für  $[\eta]$  folgende Reihenfolge: MHPC 2208 > MHPC 2906  $\cong$  MHPC 2910. Die intrinsischen Viskositäten in Wasser stimmen gut mit Literaturangaben überein [Berger, 1997]. Durch Ethanolzusatz erhöht sich die intrinsische Viskosität tendenziell, das hydrodynamische Volumen der Moleküle nimmt zu. Ähnliche Effekte, nämlich die Zunahme der intrinsischen Viskosität von hydrophobisierter Hydroxyethylcellulose in Methanol-Wasser Mischungen werden in der Literatur beschrieben [Robert, 1986]. Durch Alkoholzusatz werden hydrophobe intramolekulare Polymerwechselwirkungen abgeschwächt. Dadurch können die Polymermoleküle eine weniger dicht gepackte Konformation einnehmen. Die Viskositätsuntersuchungen unterstützen damit die Ergebnisse der Trübungsuntersuchungen (vgl. Kapitel 2.3.1).

## 2 MHPC-Lösungen

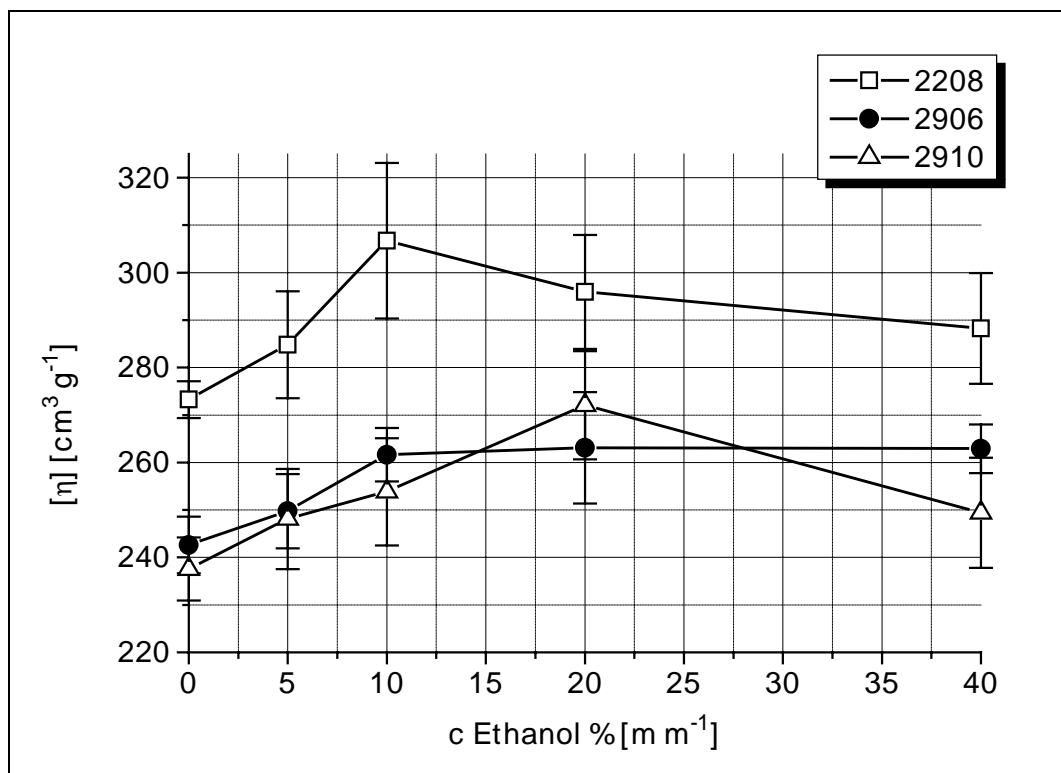


Abbildung 2.5-3 Intrinsic Viskositäten von ethanolhaltigen MHPC-Lösungen. Die Fehlerbalken stellen den Vertrauensbereich der Anpassung an die Huggins Gleichung dar.

Tabelle 2.5-1 zeigt den Ethanoleinfluss auf die Hugginskonstanten. Mit steigendem Ethanolgehalt der MHPC-Lösungen nehmen die Zahlenwerte der Hugginskonstanten ab. Dies deutet auf geringere Polymer-Polymer Wechselwirkungen und damit eine verbesserte Solvation der Moleküle hin.

EtOH [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	10	20	40
MHPC	$k_H$ [-]				
2208	0,99	0,93	0,71	0,81	0,79
2906	0,84	0,84	0,71	0,68	0,65
2910	0,85	0,78	0,74	0,53	0,69

Tabelle 2.5-1 Hugginskonstanten von ethanolhaltigen MHPC-Lösungen.

Weitere wichtige hydrodynamische Molekülparameter sind die kritische Überlappungskonzentration  $c_{krit}$  und die Moleküldimensionen der gelösten Polymere. Vorausgesetzt, die Moleküle liegen als gleichgroße Kugeln vor, die sich nicht durchdringen können, dann können sie maximal 74 % des zur Verfügung stehenden

## 2 MHPC-Lösungen

Lösungsmittelvolumens als dichteste Kugelpackung einnehmen.  $c_{\text{krit}}$  lässt sich daher aus  $[\eta]^{-0.74}$  berechnen [Weisenberg, 1951]. Die kritischen Überlappungskonzentrationen der Polymere sind am Beispiel wässriger MHPC-Lösungen in Tabelle 2.5-2 aufgeführt. Sie liegen alle erwartungsgemäß im Übergangsbereich zwischen verdünnter und halbverdünnter Lösung.

Die intrinsischen Viskositäten sind weiterhin Grundlage für die Berechnung der Moleküldimensionen in Lösung. Im folgenden sollen die beiden Extrema, statistisches Knäuel und gestrecktes Ellipsoid, als mögliche Molekülformen für MHPC in Lösung angenommen werden. Sowohl statistisches Knäuel [Berger, 1997] als auch gestrecktes Ellipsoid [Duro, 1998; Law, 1982; Haque, 1993] werden in der Literatur als mögliche Strukturen für MHPC in Lösung diskutiert. Nach Einstein und Staudinger [Stauff, 1960] lässt sich der Durchmesser eines statistischen Knäuels aus der Dichte der hydrodynamisch äquivalenten Kugel durch folgende Beziehungen bestimmen:

$$[\eta] = \frac{2.5}{\rho_{\text{äqu}}} \quad \rho_{\text{äqu}} = \frac{6 \cdot M_m}{\pi \cdot d_k \cdot N_A}$$

$\rho_{\text{äqu}}$  Dichte der hydrodynamisch äquivalenten Kugel [ $\text{g cm}^{-3}$ ]

$d_k$  Durchmesser des statistischen Knäuels [nm]

$M_m$  mittlere Molmasse [ $\text{g mol}^{-1}$ ]

$M_r$  Molekulargewicht [ $\text{g mol}^{-1}$ ]

$N_A$  Avogadro Konstante [ $\text{mol}^{-1}$ ]

Geht man von einem gestreckten Rotationsellipsoid aus, so lassen sich Länge  $l_{\text{ellips}}$  und Durchmesser  $d_{\text{ellips}}$  des Ellipsoides nach Kraemer und Sima [Sima, 1945; Kraemer, 1941] folgendermaßen berechnen:

$$[\eta] = 0.207 \cdot \left| \frac{l_{\text{ellips}}}{d_{\text{ellips}}} \right|^{1.732} \quad l = \left( \frac{6 \cdot l_{\text{ellips}}^2 \cdot M_m \cdot V_{\text{sp}}}{d_{\text{ellips}}^2 \cdot N_A} \right)^{\frac{1}{3}}$$

$l_{\text{ellips}}$  Länge des gestreckten Ellipsoids [nm]

$d_{\text{ellips}}$  Durchmesser des gestreckten Ellipsoids [nm]

$V_{\text{sp}}$  mittleres spezifisches Volumen [ $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ ] (vgl. Dichte)

Die in Tabelle 2.5-2 aufgeführten Moleküldimensionen geben am Beispiel von MHPC in Wasser eine Vorstellung der Größenordnung der möglichen Molekülkonformationen im gelösten Zustand. Zur Berechnung wurden die viskosimetrisch



## 2 MHPC-Lösungen

bestimmten Molmassen verwendet (vgl. Kapitel 2.1). Die Bildung eines statistischen Polymerknäuels in Lösung ist nur bei freier Drehbarkeit der Monomereinheiten um ihre Bindungen möglich. MHPC besitzt aufgrund ihrer Cellulosegrundstruktur nur eine eingeschränkte Drehbarkeit der Monomereinheiten. Daher erscheint es wahrscheinlicher, dass das Polymer in Lösung in einer gestreckten und daher ellipsoiden Form vorliegt.

MHPC	$[\eta]$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ]	$c_{\text{krit}}$ [g cm <sup>-3</sup> ]	$V_{\text{sp}}$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ]	$d_K$ [nm]	$l_{\text{ellips}}$ [nm]	$d_{\text{ellips}}$ [nm]
2208	273 ( $\pm$ 4)	$2.7 \cdot 10^{-3}$	0.71	26.1	113.6	1.79
2906	243 ( $\pm$ 6)	$3.0 \cdot 10^{-3}$	0.73	24.0	104.4	1.77
2910	238 ( $\pm$ 6)	$3.1 \cdot 10^{-3}$	0.74	23.6	103.2	1.77

*Tabelle 2.5-2 Hydrodynamische Größen wässriger MHPC 2208-, MHPC 2906- und MHPC 2910-Lösungen.*

### 2.5.2 Viskosität und viskoelastische Eigenschaften 2.5%iger MHPC-Lösungen

In Abbildung 2.5-4 ist der Ethanoleinfluss auf die Viskosität von Wasser und 2.5%igen Celluloseetherlösungen dargestellt. Ethanol-Wasser-Mischungen wurden auf Grund ihrer niedrigen Viskosität mit Hilfe der Kapillarviskosimetrie gemessen, die Polymerlösungen mittels Oszillationsrheologie im linearviskoelastischen Bereich. Um die Viskositäten miteinander vergleichen zu können wird wiederum davon ausgegangen, dass mit beiden Methoden annähernd die Null- bzw. Ruhescherviskosität erfasst wird.

Mit steigendem Ethanolgehalt zeigen alle Lösungen zunächst eine Zunahme ihrer Viskositäten. Die komplexen Viskositäten der Polymerlösungen sind im Vergleich zur Viskosität der entsprechenden Ethanol-Wasser Mischungen parallel zu höheren Zahlenwerten verschoben. Ein Viskositätsmaximum sowohl der Polymerlösungen als auch der Ethanol-Wasser Mischungen wird bei 40 - 50%igen Ethanolgehalt erreicht. Oberhalb einer Ethanolkonzentration von 50 % nehmen die Viskositäten der Lösungen wieder ab<sup>2</sup>. Dabei zeigen die Polymerlösungen bei einer kritischen Ethanolkonzentration eine deutliche Reduzierung ihrer komplexen Viskositäten. Der Verlauf der Viskositätskurven der Ethanol-Wasser Mischungen kann folgendermaßen erklärt werden: Durch Ethanolzusatz kommt es zunächst zu einer Zunahme der intermolekularen Wechselwirkungen in der Mischung. Die Ethanolkonzentration am Maximum der Viskositätskurve beträgt ca. 46 % und entspricht der

<sup>2</sup>Die Viskositätskurven der Ethanol-Wasser-Mischungen mit reinem bzw. vergällten Ethanol verlaufen nahezu deckungsgleich, so dass im folgenden der Einfluss des Vergällungsmittels auf die Viskosität vernachlässigt werden soll.

## 2 MHPC-Lösungen

---

Ethanolkonzentration, bei der die Mischung eine maximale Volumenkontraktion zeigt [Monik, 1968]. Oberhalb dieser Konzentration nehmen die intermolekularen Wechselwirkungen wieder ab, die Viskosität sinkt.

Die komplexe Viskosität der Polymerlösungen wird hauptsächlich durch die Molmassen der Polymere bestimmt: Die langkettige MHPC 2208 weist die höchsten komplexen Viskositäten auf, während sich die komplexen Viskositäten der kurzkettigen MHPC 2906 und MHPC 2910 annähernd entsprechen.

Übersteigt der Ethanolgehalt der Polymerlösungen eine kritische Konzentration kommt es zu einer deutlichen Reduzierung der komplexen Viskosität: Durch partielle Ausfällung des Polymers aufgrund der verminderten Löslichkeit verringert sich die Konzentration an gelösten Polymer und die Viskosität nimmt ab. Die kritischen Ethanolkonzentrationen, bei denen es zu einem Zusammenbruch der Viskosität kommt, betragen für MHPC 2208 60 %, für MHPC 2906 70 % und für MHPC 2910 80 %. Sie entsprechen in etwa den ethanolabhängigen Trübungskonzentrationen 2.5%iger MHPC-Lösungen (MHPC 2208: 57 %, MHPC 2906: 72 % und MHPC 2910: 85 %) (vgl. Kapitel 2.3.1).

Betrachtet man die komplexe Viskosität der Polymerlösungen bis zu den kritischen Ethanolkonzentrationen in Vergleich zur Viskosität der entsprechenden Ethanol-Wasser Mischungen, so deutet die parallele Verschiebung der Zahlenwerte darauf hin, dass Ethanol den „Viskositätsanteil“ der Polymermoleküle an der Gesamtviskosität der Lösungen nur geringfügig beeinflusst.

## 2 MHPC-Lösungen

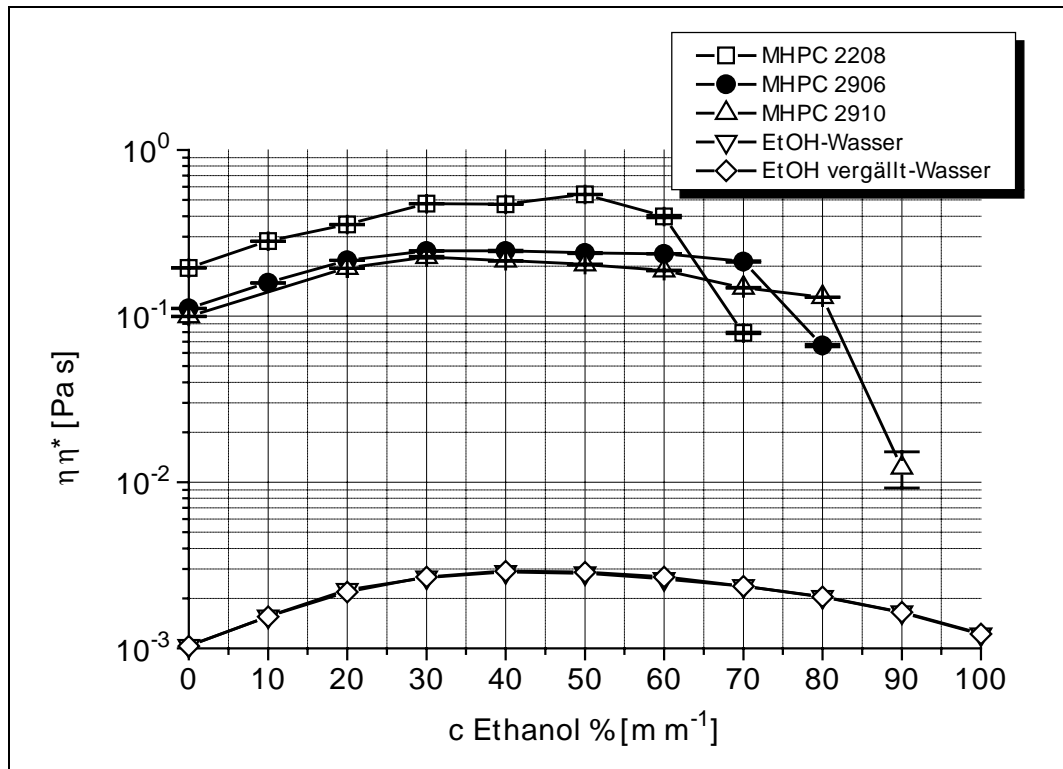


Abbildung 2.5-4 Viskosität von Ethanol-Wasser Mischungen (Kapillarviskosimetrie) und Ethanoleinfluss auf die komplexe Viskosität von 2.5%igen MHPC-Lösungen (Oszillationsrheologie).

Der Phasenwinkel  $\delta$  ist ein Maß für die viskoelastischen Eigenschaften der Polymerlösungen. Im linearviskoelastischen Bereich besitzen idealviskose Proben einen Phasenwinkel von  $90^\circ$ , während ideale elastische Phasenwinkel von  $0^\circ$  zeigen. Der Übergang von viskosem zu elastischem Verhalten ist bei einem Phasenwinkel von  $45^\circ$  zu finden.

In Abbildung 2.5-5 ist der Phasenwinkel der Polymerlösungen in Abhängigkeit von der Ethanolkonzentration dargestellt. Alle Lösungen weisen Phasenwinkel  $< 45^\circ$  auf, d.h. die viskosen Strukturanteile überwiegen. In Abhängigkeit von der Ethanolkonzentration und des MHPC-Typs durchlaufen die Phasenwinkel Minima, wobei die Ethanolkonzentration am Minimum etwa der kritischen Ethanolkonzentration entspricht, bei der es zur partiellen Ausfällung des Polymers kommt. Die Minima der Phasenwinkel lassen sich durch hydrophobe Wechselwirkungen bei beginnender Ausfällung der MHPC-Moleküle und Ausbildung eines gelartigen Zweiphasensystems erklären.

## 2 MHPC-Lösungen

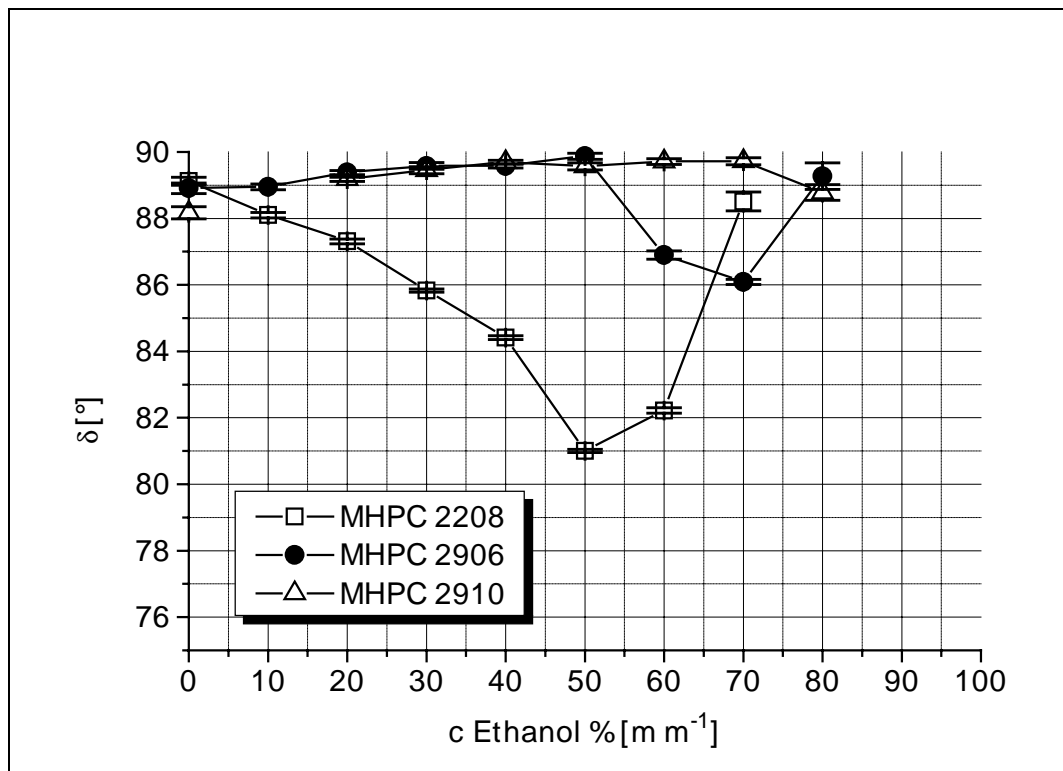


Abbildung 2.5-5 Ethanoleinfluss auf den Phasenwinkel von 2.5 %igen MHPC-Lösungen

### 2.5.3 Fließkurven 2.5%iger MHPC-Lösungen

MHPC-Lösungen zeigen in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration und vom Lösungsmittel pseudoplastisches Fließverhalten. Ursache hierfür sind hauptsächlich Struktur-, Orientierungs- und Deformationseffekte der gelösten Moleküle [Tscheuschner (a), 1993].

Abbildung 2.5-6 zeigt am Beispiel 2.5%iger MHPC 2208-Lösungen den Ethanoleinfluss auf die Fließkurven. Die Viskosität ist, wie in der Literatur allgemein üblich, in Abhängigkeit von der Deformationsgeschwindigkeit doppelt logarithmisch aufgetragen. Scherzeitabhängige Effekte konnten bei keiner Polymerlösung festgestellt werden, da die „Aufwärts- und Abwärtsfließkurven“ im Rahmen der Messgenauigkeit nahezu deckungsgleich verlaufen. In Abbildung 2.5-6 sind die „Aufwärtsfließkurven“ der Lösungen dargestellt.

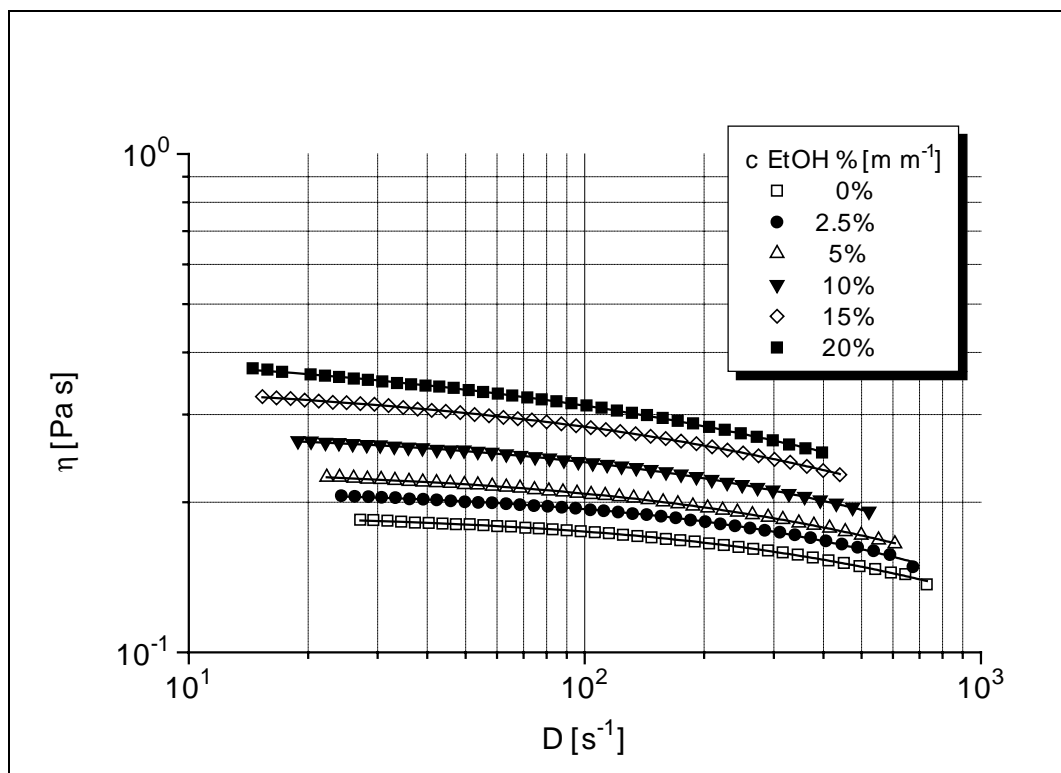


Abbildung 2.5-6 Ethanoleinfluss auf die Fließkurven 2.5%iger MHPC 2208-Lösungen. Dargestellt sind die Aufwärtskurven im Schubspannungsbereich zwischen 5 Pa und 100 Pa. Die Linien stellen die Anpassung der Messwerte an die Morris Gleichung dar.

Zur mathematischen Beschreibung der Fließkurven von Polymerlösungen finden sich in der Literatur zahlreiche Ansätze [Tscheuschner (b), 1993; Pahl, 1991; Carreau, 1997]. Alle Anpassungsmodelle sind rein empirischer Natur; eine allgemein gültige Funktion zur Beschreibung des Fließverhaltens existiert nicht. Der im folgenden angewandte Ansatz [Morris, 1990] wurde für verdünnte Polysaccharidlösungen entwickelt und zur Beschreibung der Fließkurven von Celluloseetherlösungen verwendet [Haque (a, b), 1993]. Grundlage ist das „entanglement“ Konzept [Grassley, 1974]: Oberhalb der kritischen Überlappungskonzentration kommt es zu einer gegenseitigen Durchdringung (to entangle: verstricken, verfilzen) der einzelnen Polymerketten, die dabei als frei bewegliche, statistische Knäule aufgefasst werden. Die Lösungen zeigen dabei eine relativ hohe Ruhescherviskosität. Durch Scherung wird die Durchdringung der Moleküle aufgehoben und es kommt zu einer Ausrichtung der Polymere im Scherfeld. Folglich nimmt die Viskosität in Abhängigkeit der Deformationsgeschwindigkeit ab. Die Viskosität verdünnter Celluloseetherlösungen als Funktion der Deformationsgeschwindigkeit kann mit der Morris Gleichung mathematisch folgendermaßen beschrieben werden:

## 2 MHPC-Lösungen

---

$$\eta = \frac{\eta_0}{1 + \left| \frac{D}{D_{0.5}} \right|^p}$$

$\eta$  Viskosität [Pa s]

$\eta_0$  Ruhescherviskosität [Pa s]

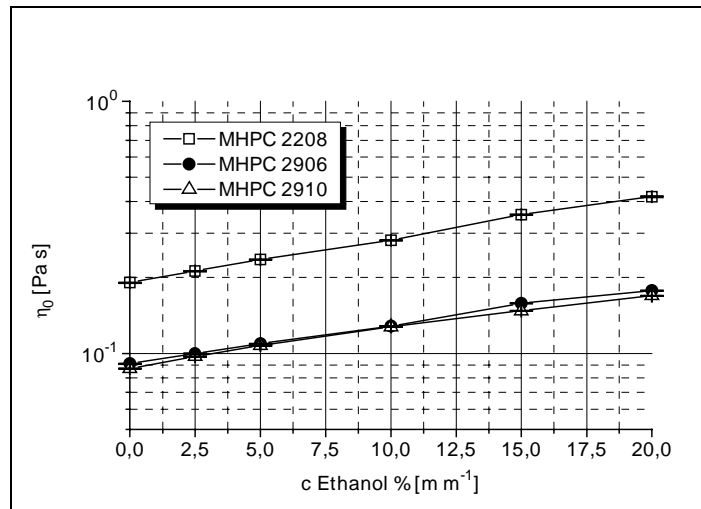
$D$  Deformationsgeschwindigkeit [ $s^{-1}$ ]

$D_{0.5}$  Deformationsgeschwindigkeit bei  $\eta = \eta_0 / 2$  [ $s^{-1}$ ]

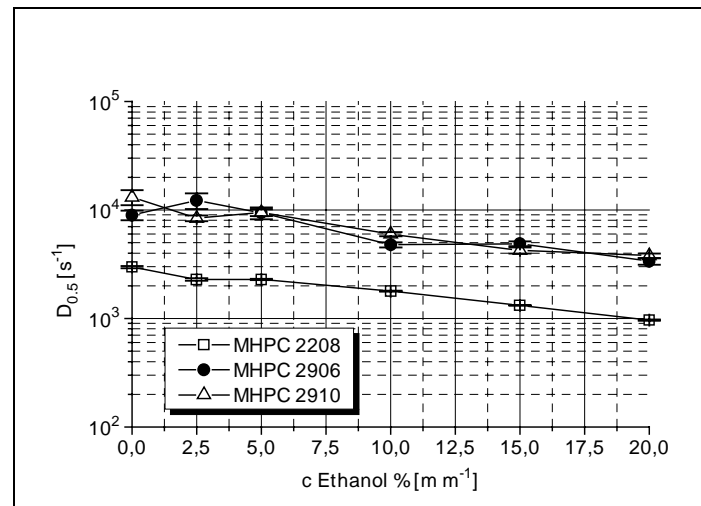
$p$  Formfaktor [-]

Die Deformationsgeschwindigkeit  $D_{0.5}$ , bei der die Ruhescherviskosität um die Hälfte reduziert ist, stellt einen Parameter für das Ausmaß der Scherverdünnung dar. Der Formfaktor  $p$  kann in Zusammenhang mit der Molekülgeometrie gebracht werden [Haque, 1993]. Für das statistische Knäuel beträgt er 0.76.

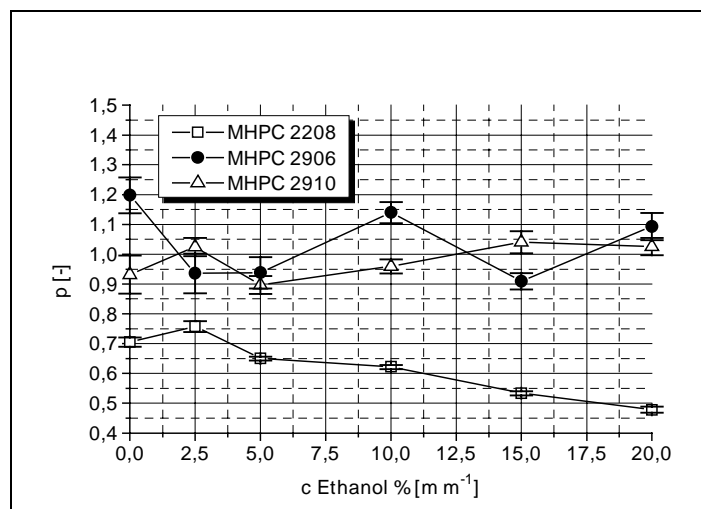
Die Abbildungen 2.5-7 a-c zeigen den Ethanoleinfluss auf die Ruhescherviskositäten  $\eta_0$  (a), die Deformationsgeschwindigkeit  $D_{0.5}$  (b) und den Formfaktor  $p$  (c) von 2.5%igen MHPC-Lösungen. Das Fließverhalten der MHPC-Lösungen wird hauptsächlich durch die Kettenlänge der Polymere bestimmt. Die langkettige MHPC 2208 weist die höchsten Ruhescherviskositäten auf, während sich die der kurzkettigen MHPC 2906 und MHPC 2910 annähernd entsprechen. Die Zahlenwerte der berechneten Ruhescherviskositäten entsprechen in etwa den Zahlenwerten der entsprechenden komplexen Viskosität im linearviskoelastischen Bereich. Durch Ethanolzusatz werden die Ruhescherviskositäten erhöht. Die Deformationsgeschwindigkeiten  $D_{0.5}$  ergeben relativ hohe Zahlenwerte, die zeigen, dass 2.5%ige MHPC-Lösungen relativ schwache pseudoplastische Eigenschaften besitzen. Ethanolzusatz verringert  $D_{0.5}$  und erhöht dementsprechend die pseudoplastischen Eigenschaften aller MHPC-Lösungen. Dies lässt sich durch die Zunahme des hydrodynamischen Volumens der Moleküle und damit eine stärkere gegenseitige Durchdringung der Polymerketten erklären. MHPC 2906 und MHPC 2910 weisen nahezu identisches, im Vergleich zu MHPC 2208 geringer ausgeprägtes pseudoplastisches Fließverhalten auf. Der berechnete Formfaktor deutet auf Abweichungen der MHPC-Konformation vom statistischen Knäuel hin. Weitergehende Aussagen über die tatsächliche MHPC-Konformation in Lösung lassen sich jedoch anhand der empirischen  $p$ -Werte nicht treffen.



a



b



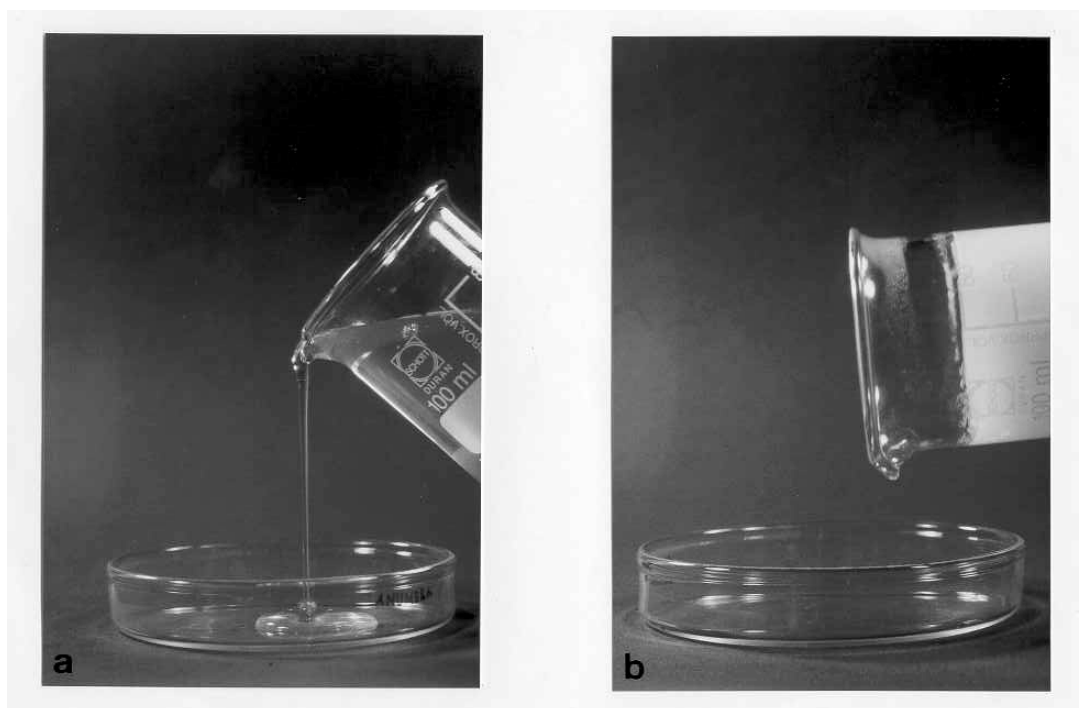
c

Abbildungen 2.5-7 a-c Ethanoleinfluss auf die Ruhescherviskositäten  $\eta_0$  (a), die Deformationsgeschwindigkeit  $D_{0.5}$  (b) und den Formfaktor  $p$  (c) von 2.5%igen MHPC-Lösungen.

## 2 MHPC-Lösungen

### 2.5.4 Thermogelierung

MHPC-Lösungen zeigen das Phänomen der thermoreversiblen Gelierung. Eine bei Raumtemperatur flüssige Polymerlösung mit überwiegend viskosen Eigenschaften bildet in einem charakteristischen Temperaturbereich ein gelartiges, metastabiles Zweiphasensystem. Dieser Sol-Gel Übergang, der mit der thermoreversiblen Trübung der Lösungen einhergeht, wird als Thermogelierung bezeichnet. Die Abbildungen 2.5-8 a-b veranschaulichen am Beispiel einer 5%igen MHPC 2906-Lösung das Ausmaß der Trübung und Gelbildung bei Raumtemperatur (a) und bei 70°C (b).



*Abbildung 2.5-8 Eine 5%ige MHPC 2906-Lösung bei a: Raumtemperatur und b: bei 70°C*

Die Thermogelierung von MHPC-Lösungen kann als zweistufiger Prozess aufgefasst werden [Haque, 1993]: In niedrigen Temperaturbereichen liegen die MHPC-Moleküle gelöst und teilweise als Aggregate vor. Mit steigender Temperatur kommt es zunächst zu einer partiellen intra- und intermolekularen Dissoziation und Aufweitung der Moleküle bzw. Aggregate, das hydrodynamische Volumen nimmt zu. Wird die Temperatur weiter erhöht folgt eine endotherme Dehydratisierung der Polymere und Ausbildung eines Gelgerüsts durch intermolekulare Wechselwirkungen. Hierfür werden hauptsächlich die lipophilen Methoxylsubstituenten verantwortlich gemacht. Die hydrophilen Hydroxypropylsubstituenten stören bzw. verhindern die Gelbildung. Weitere Faktoren, welche die Thermogelierung



## 2 MHPC-Lösungen

---

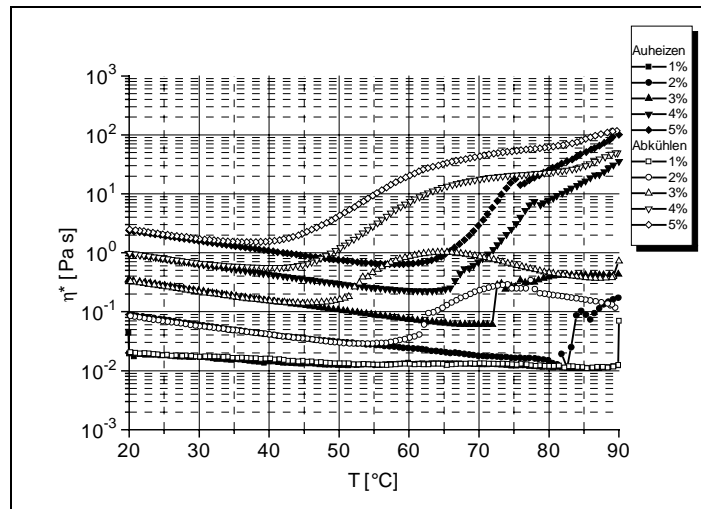
beeinflussen, sind die Polymerkonzentration und das Lösungsmittel. Die Thermogelierung der MHPC-Lösungen wurde mit temperaturabhängigen Oszillationsmessungen verfolgt. Analog zu den Trübungsmessungen wurden die Proben mit einer Rate von  $2\text{ °C min}^{-1}$  aufgeheizt bzw. abgekühlt.

Der Einfluss der Polymerkonzentration auf den Verlauf der komplexen Viskosität als Parameter für die Thermogelierung wässriger MHPC-Lösungen ist in den Abbildungen 2.5-9 a-c dargestellt. Der Verlauf der Viskositäts-Temperatur-Kurven ist durch eine Hysterese gekennzeichnet. Nach dem Abkühlen erreicht die Kurve wieder Ausgangswerte. Dies belegt die vollständige Reversibilität der Thermogelierung. Die Aufheizkurven der Lösungen zeigen zunächst eine exponentielle Abnahme der komplexen Viskosität, die mit der Arrhenius-Beziehung beschrieben werden kann [Bauer, 1986, Linke, 1993]:

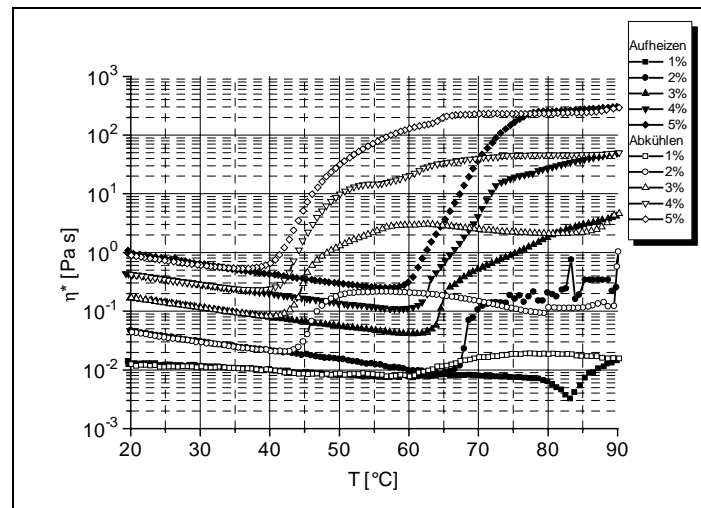
$$\eta = A \cdot e^{\frac{E_a}{R \cdot T}}$$

$\eta$	Viskosität [Pa s]
A	Konstanten der Probe [Pa s]
$E_a$	Fließaktivierungsenergie [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
R	allgemeine Gaskonstante [ $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ]
T	absolute Temperatur [K]

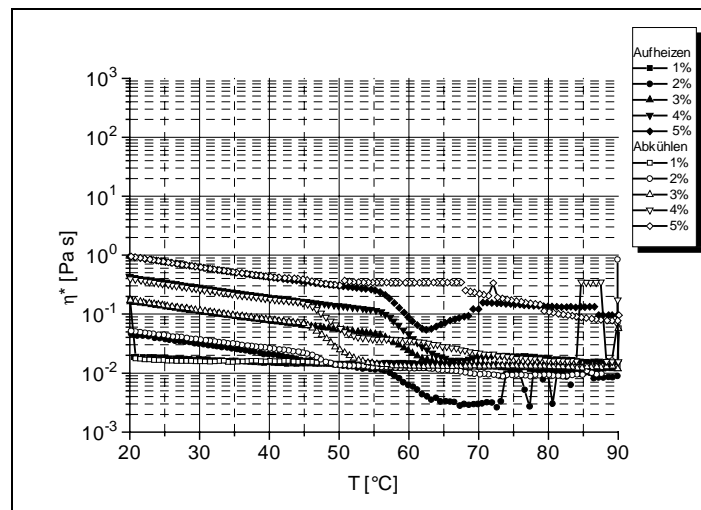
Im Temperaturbereich zwischen 55 und 70 °C kommt es zu einer sprunghaften Änderung der rheologischen Eigenschaften der Lösungen: MHPC 2208 und MHPC 2906 zeigen einen drastischen Anstieg der komplexen Viskosität um mehrere Zehnerpotenzen. Der Verlauf der Viskositäts-Temperaturkurven für MHPC 2208 zeigt deutlich den postulierten, zweistufigen Gelierungsprozess: Der Viskositätsanstieg zwischen 65 und 75 °C resultiert aus der Zunahme des hydrodynamischen Volumens, während der Viskositätsanstieg zwischen 75 und 90 °C durch die eigentliche Gelbildung hervorgerufen wird. Der Viskositätsanstieg ist bei MHPC 2906 am stärksten ausgeprägt. MHPC 2910 zeigt in diesem Temperaturbereich nach einem anfänglichen Einbruch der komplexen Viskosität nur einen geringen Viskositätsanstieg.



a



b



c

Abbildung 2.5-9 Einfluss der MHPC-Konzentration auf den Verlauf der komplexen Viskosität wässriger Lösungen in Abhängigkeit der Temperatur. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Dargestellt sind die Aufheizkurven (geschlossene Symbole) und Abkühlkurven (offene Symbole).

## 2 MHPC-Lösungen

Der Phasenwinkel der Lösungen als Maß für das visko-elastische Verhalten ist in Tabelle 2.5-3 für die Temperaturen von 20 bzw. 90 °C aufgeführt. Bei 20 °C überwiegen bei allen Lösungen die viskosen Eigenschaften. 4 und 5%ige MHPC 2208 Lösungen sowie 3, 4 und 5%ige MHPC 2906 Lösungen besitzen bei 90°C überwiegend elastische Anteile, die auf eine echte Gelbildung schließen lassen. MHPC 2910 Lösungen weisen bei 90 °C überwiegend viskose Anteile auf. Eine messbare Gelbildung findet hier nicht statt.

c MHPC [m m <sup>-1</sup> ]	1	2	3	4	5
MHPC	$\delta$ [°] bei 20°C / 90°C				
2208	(-)	83 / 80	90 / 62	85 / 4	80 / 5
2906	(-)	84 / 50	86 / 10	87 / 4	86 / 3
2910	(-)	86 / (-)	85 / (-)	87 / (-)	88 / 80

*Tabelle 2.5-3 Einfluss der Polymerkonzentration auf die Phasenwinkel von MHPC-Lösungen bei 20 bzw. 90 °C. (-) Phasenwinkel nicht bestimmbar.*

Analog der Transmissions-Temperatur Kurve der Trübungsmessungen kann auch für die Hysteresekurve der Thermogelierung ein charakteristischer Punkt festgelegt werden. Die Thermogelierungstemperatur ( $T_{\text{gel}}$ , incipient gelation temperatur) entspricht der Temperatur, bei der die komplexe Viskosität der Aufheizkurven vom o.g. Arrhenius-Verhalten abweicht und einen deutlichen Anstieg (MHPC 2208 und MHPC 2906) bzw. Abfall<sup>3</sup> (MHPC 2910) zeigt. Tabelle 2.5-4 fasst die so ermittelten Thermogelierungstemperaturen der wässrigen Polymerlösungen zusammen. Mit steigender Polymerkonzentration kommt es zu einer Erniedrigung der Thermogelierungstemperaturen. MHPC 2208 als hydrophilstes Polymer weist dabei die höchsten Thermogelierungstemperaturen auf. MHPC 2910 zeigt im untersuchten Temperatur- und Konzentrationsbereich keine messbare Gelbildung. Die konzentrationsabhängigen Thermogelierungstemperaturen der Lösungen liegen alle im Bereich der konzentrationsabhängigen Trübungstemperaturen [vgl. Kapitel 2.3.2]. Dies zeigt die enge Verknüpfung der beiden Vorgänge. Die Untersuchungen zeigen deutlich, dass die Thermogelierung wässriger Lösungen hauptsächlich durch den MHPC-Typ beeinflusst wird. Methoxylsubstituenten fördern die Gelbildung während Hydroxypropylsubstituenten diese abschwächen bzw. verhindern.

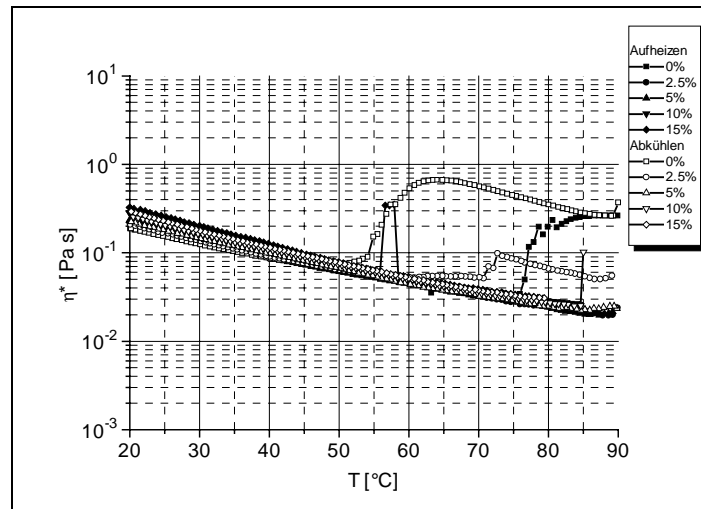
<sup>3</sup>Da bei den untersuchten MHPC 2910-Lösungen keine messbare Gelbildung stattfindet, bezeichnet der Begriff Thermogelierungstemperatur hier den Übergang der Lösung zum Zweiphasensystem.

## 2 MHPC-Lösungen

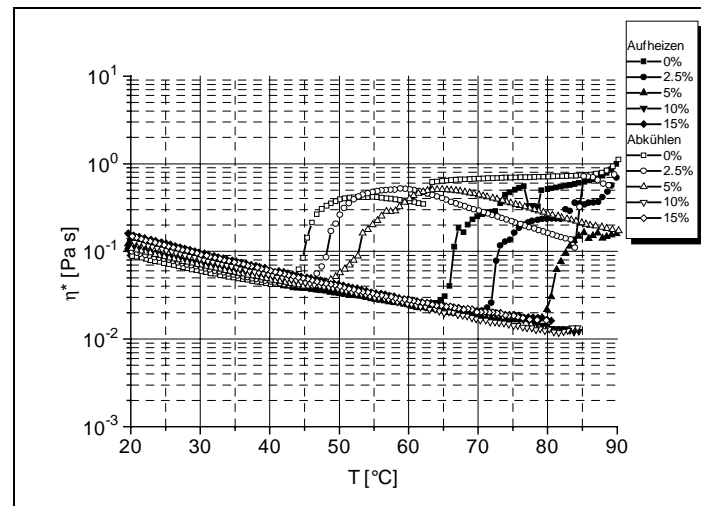
c MHPC [ $\text{m m}^{-1}$ ]	1	2	3	4	5
MHPC	$T_{\text{gel}} [^{\circ}\text{C}]$				
2208	(-)	80	72	65	60
2906	(-)	65	62	59	57
2910	(-)	57	56	55	55

*Tabelle 2.5-4 Konzentrationseinfluss auf die Thermogelierungstemperaturen von wässrigen MHPC-Lösungen. (-)  $T_{\text{gel}}$  nicht bestimmbar.*

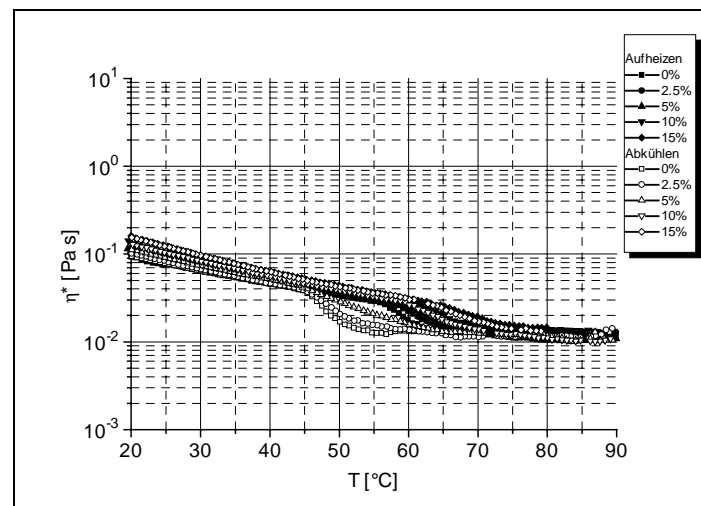
In den Abbildungen 2.5-10 a-c ist der Ethanoleinfluss auf die Thermogelierung von 2.5%igen MHPC-Lösungen dargestellt. Durch Ethanolzusatz findet die Thermogelierung bei höheren Temperaturen statt. MHPC 2208-Lösungen mit einem Ethanolgehalt  $> 2.5\%$  und MHPC 2906-Lösungen mit einem Ethanolgehalt  $> 5\%$  zeigen im Messbereich keine Gelbildung mehr. Die komplexe Viskosität dieser Lösungen lässt sich im gesamten Messbereich mit der Arrheniusbeziehung beschreiben. Die komplexe Viskosität von MHPC 2910-Lösungen zeigt im Bereich der Thermogelierungstemperaturen einen deutlichen Abfall, der darauf hindeutet, dass es zu einer vollständigen Ausfällung der Polymere kommt. Eine messbare Gelbildung findet auch hier nicht statt.



a



b



c

Abbildung 2.5-10 Ethanoleinfluss auf den Verlauf der komplexen Viskosität 2.5%iger Lösungen in Abhängigkeit der Temperatur. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Dargestellt sind die Aufheizkurven (geschlossene Symbole) und Abkühlkurven (offene Symbole).

## 2 MHPC-Lösungen

Tabelle 2.5-5 fasst den Ethanoleinfluss auf den Phasenwinkel der Lösungen bei 20 bzw. 80 °C zusammen. Bei 20 °C überwiegen bei allen Lösungen die viskosen Eigenschaften. Bei 80 °C weisen nur ethanolfreie MHPC 2906 bzw. 2.5% ethanolhaltige Lösungen elastische Eigenschaften auf.

c EtOH [m m <sup>-1</sup> ]	0	2.5	5	10	15
MHPC	$\delta$ [°] bei 20°C / 80°C				
2208	84 / 70	83 / (-)	84 / (-)	86 / (-)	87 / (-)
2906	86 / 10	87 / 40	86 / 70	84 / (-)	86 / (-)
2910	84 / (-)	86 / (-)	87 / (-)	86 / (-)	85 / (-)

*Tabelle 2.5-5 Ethanoleinfluss auf die Phasenwinkel von MHPC-Lösungen bei 20 bzw 80 °C. (-) Phasenwinkel nicht bestimmbar.*

Die ethanolabhängigen Thermogelierungstemperaturen der MHPC-Lösungen sind in Tabelle 2.5-6 aufgeführt. Durch Ethanolzusatz wird  $T_{\text{gel}}$  zu höheren Temperaturen verschoben. Die Thermogelierungstemperaturen liegen ebenfalls im Bereich der ethanolabhängigen Trübungstemperaturen (vgl. Kapitel 2.3.2).

c EtOH [m m <sup>-1</sup> ]	0	2.5	5	10	15
MHPC	$T_{\text{gel}}$ [°C]				
2208	76	86	(-)	(-)	(-)
2906	64	72	79	(-)	(-)
2910	56	57	58	61	63

*Tabelle 2.5-6 Ethanoleinfluss auf die Thermogelierungstemperaturen von 2.5 %igen MHPC-Lösungen. (-):  $T_{\text{gel}}$  nicht bestimmbar.*

### 3 MHPC Emulsionen

Die physiko-chemische Charakterisierung und Stabilitätsbeurteilung von MHPC-Emulsionen erfolgte im wesentlichen durch Tropfengrößenanalytik und rheologische Untersuchungen. Da Emulsionen thermodynamisch instabile Systeme sind, wurden die Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der Lagerstabilität durchgeführt. Zur Tropfengrößenanalytik wurden Lichtmikroskopie, Transmissions-elektronenmikroskopie sowie Laserdiffraktometrie eingesetzt. Die rheologischen Eigenschaften der Emulsionen wurden mit Hilfe von Rotations- und Oszillationsmessungen untersucht. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Emulsionen wurden als Einflussfaktoren der MHPC-Typ, der Ethanolgehalt der wässrigen Phase und das Phasenvolumenverhältnis variiert.

#### 3.1 Verteilungsverhalten von Ethanol zwischen Wasser- und Ölphase

Ethanol ist sowohl mit Wasser als auch mit MCT in jedem Verhältnis mischbar. Ternäre Mischungen aus Ethanol, Wasser und MCT zeigen jedoch in Abhängigkeit des Mischungsverhältnisses entweder eine Trennung in eine hydrophile Phase und eine lipophile Phase (Mischungslücke) oder bei hohen Ethanolkonzentrationen vollständige Mischbarkeit. Mischungen mit einem MCT-Gehalt von 20 % und einem Ethanolgehalt von  $\leq 70$  % trennen sich in eine hydrophile Phase, die sich mit Methylenblau anfärben lässt und eine lipophile Phase, die mit Sudanrot anfärbbar ist. Ist der Ethanolgehalt  $\geq 75$  % resultieren Einphasensysteme. Nach dem Nernst'schen Verteilungssatz gilt für ideale Mischungen folgende Gleichung:

$$k_{l/h} = \frac{c_l}{c_h}$$

$k_{l/h}$  Verteilungskoeffizient lipophile/hydrophile Phase

$c_l$  Gleichgewichtskonzentration in der lipophilen Phase [ $\text{g cm}^{-3}$ ]

$c_h$  Gleichgewichtskonzentration in der hydrophilen Phase [ $\text{g cm}^{-3}$ ]

Der Verteilungskoeffizient für Ethanol zwischen MCT und Wasser beträgt 0,094 ( $\pm 0,041$ ). Ein überwiegender Ethanolanteil von 92 % verteilt sich also in der hydrophilen Phase, während sich 8 % in der lipophilen Phase verteilen.

Die Sättigungslöslichkeiten von Wasser in der lipophilen Phase bzw. MCT in der hydrophilen Phase sind abhängig von der Ethanolkonzentration der Mischung. Mit steigendem Ethanolgehalt erhöht sich sowohl die Löslichkeit von Wasser in der lipophilen Phase als auch die von MCT in der hydrophilen Phase. Dieser Effekt tritt allerdings erst deutlich ab einer Ethanolkonzentration von 40 % in Erscheinung.

### 3 MHPC-Emulsionen

Unterhalb dieser Konzentration sind die Sättigungslöslichkeiten von Wasser und MCT in ihren korrespondierenden Phasen zu vernachlässigen (Abbildung 3.1-1). Zusammenfassend können aus den Verteilungsuntersuchungen folgende Aussagen getroffen werden:

- Da sich Ethanol nahezu quantitativ in der Wasserphase befindet, kann davon ausgegangen werden, dass in den MHPC-stabilisierten Emulsionen praktisch die gesamte Ethanolmenge in der Wasserphase einer Konservierung zur Verfügung steht. Zur ausreichenden Konservierung ist eine 10-20%ige Ethanolkonzentration in der Zubereitung nötig [Wallhäußer, 1988].
- Die Polarität von Ethanol-Wasser-Mischungen wird mit steigendem Ethanolgehalt verringert (vgl. 2.3.1).
- Die Sättigungslöslichkeiten für Wasser und MCT in ihren korrespondierenden Phasen können unterhalb einer Ethanolkonzentration von 50 % vernachlässigt werden.

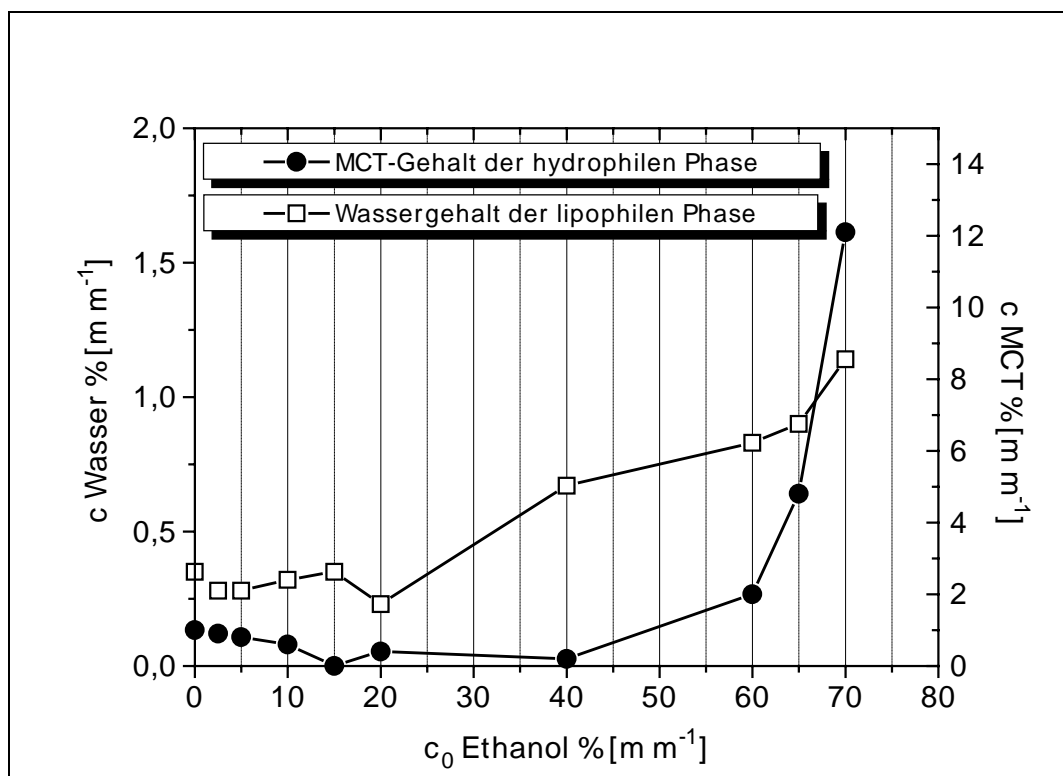


Abbildung 3.1-1 Sättigungslöslichkeiten von Wasser und MCT in ihren korrespondierenden Phasen



### 3 MHPC-Emulsionen

#### 3.2 Wasser- und Ethanolgehalt nach der Herstellung

Die Herstellung der Emulsionen erfolgte mit einem Ultra-Turrax durch fünfminütiges Homogenisieren bei einer Temperatur von 40°C (vgl. 5.2). Um zu überprüfen, ob bei der Herstellung weder Ethanol noch Wasser abdunsten, wurde exemplarisch der Ethanol- und Wassergehalt von MHPC 2208-Lösungen und Emulsionen mit unterschiedlichen Phasenvolumenverhältnissen bestimmt. Der Wassergehalt wurde durch Karl-Fischer (KF) Titration direkt ermittelt. Die gesamtflüchtigen Komponenten der Emulsion (Wasser und Ethanol) wurden thermogravimetrisch (TG) bestimmt. Der Ethanolgehalt berechnet sich aus der Differenz TG-KF. In Tabelle 3.2-1 sind Soll- und Istgehalt für Wasser- bzw. Ethanol angegeben. Der Vergleich der Soll- und Istwerte zeigt, dass im Rahmen der Messungenauigkeiten der Wasser- bzw. Ethanolverlust während der Herstellung zu vernachlässigen ist.

		TG	KF	TG-KF
c Wasser Soll % [m m <sup>-1</sup> ]	c EtOH Soll % [m m <sup>-1</sup> ]	% [m m <sup>-1</sup> ]	% [m m <sup>-1</sup> ]	% [m m <sup>-1</sup> ]
$\phi = 0.0$				
97.5	0	96.2	94.3	(-)
92.5	5	97.2	91.1	6.1
82.5	15	96.9	82.9	14.0
67.5	30	97.1	65.5	31.6
78	0	77.4	76.3	(-)
74	4	76.6	71.5	5.1
66	12	77.1	64.2	12.9
54	24	76.6	53.6	23.0
$\phi = 0.4$				
58.5	0	57.3	56,3	(-)
55.5	3	57.4	55,4	1.9
49.5	9	57.7	48,8	8.6
40.5	18	56.4	40,6	15.8
$\phi = 0.6$				
39	0	35.9	37.8	(-)
37	2	36.8	36.2	0.6
33	6	36.9	31.1	5.8
27	12	36.2	25.4	10.8

*Tabelle 3.2-1 Soll- und Istwerte für den Wasser- bzw. Ethanolgehalt von MHPC 2208 Lösungen und Emulsionen mit unterschiedlichen Phasenvolumenverhältnissen.*

### 3 MHPC-Emulsionen

---

#### 3.3 Tropfengrößen der dispersen Phase

##### 3.3.1 Methoden

Die Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase von Emulsionen ist von essentieller Bedeutung für die Optimierung der Herstellungsbedingungen und die Beurteilung der Stabilität der Emulsionen. Zur Tropfengrößenbestimmung stehen eine Vielzahl unterschiedlichster Messmethoden zur Verfügung [Daniels, 1998; Müller, 1997; Washington, 1992]. In dieser Arbeit kommen Laserbeugungsverfahren, Lichtmikroskopie und Transmissionselektronenmikroskopie zur Anwendung.

Die lichtmikroskopische Bewertung von Emulsionen eignet sich zur Tropfengrößenbestimmung zwischen 1 µm und 1000 µm. Die mikroskopische Bestimmung gibt einen Überblick der Tropfengrößen der Emulsionen. Zusätzlich liefert die lichtmikroskopische Bewertung der Emulsionen Hinweise auf Tropfenaggregation (Flockung) und Tropfendeformation. Instabilitäterscheinungen wie Koaleszenz oder die Abscheidung eines Ölfilms lassen sich lichtmikroskopisch qualitativ gut erfassen. Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ermöglicht eine Auflösung im Nanometerbereich. TEM-Untersuchungen an ausgewählten Emulsionen geben Hinweise auf die Mikrostruktur der Emulsionen, insbesondere die der Grenzflächenfilme, der wässrigen Phase und der Ölphase. Weiterhin kann durch TEM-Untersuchungen die Durchmesser der Öltropfen grob abgeschätzt werden.

Die Tropfengrößenbestimmung durch Laserdiffraktometrie umfasst einen Messbereich zwischen 0.5 µm und 1000 µm. Aus den Beugungsmustern der Partikel können durch geeignete Näherungsverfahren Tropfengrößenverteilungen berechnet werden. Grundsätzlich wird zwischen der Auswertung nach Mie und der nach Fraunhofer unterschieden. Welche Methode zur Anwendung kommen sollte, hängt von der Größe der zu analysierenden Teilchen, dem Verhältnis der Brechungsindizes von dispergierten Teilchen und Dispersionsmedium und dem Verhältnis zur Wellenlänge des einfallenden Lichtes ab. Zusammengefasst kann die Relation dieser Größen durch den Größenparameter  $x$  ausgedrückt werden [Washington, 1992].

$$x = \frac{2 \cdot \pi \cdot r \cdot n_{rel}}{\lambda}$$

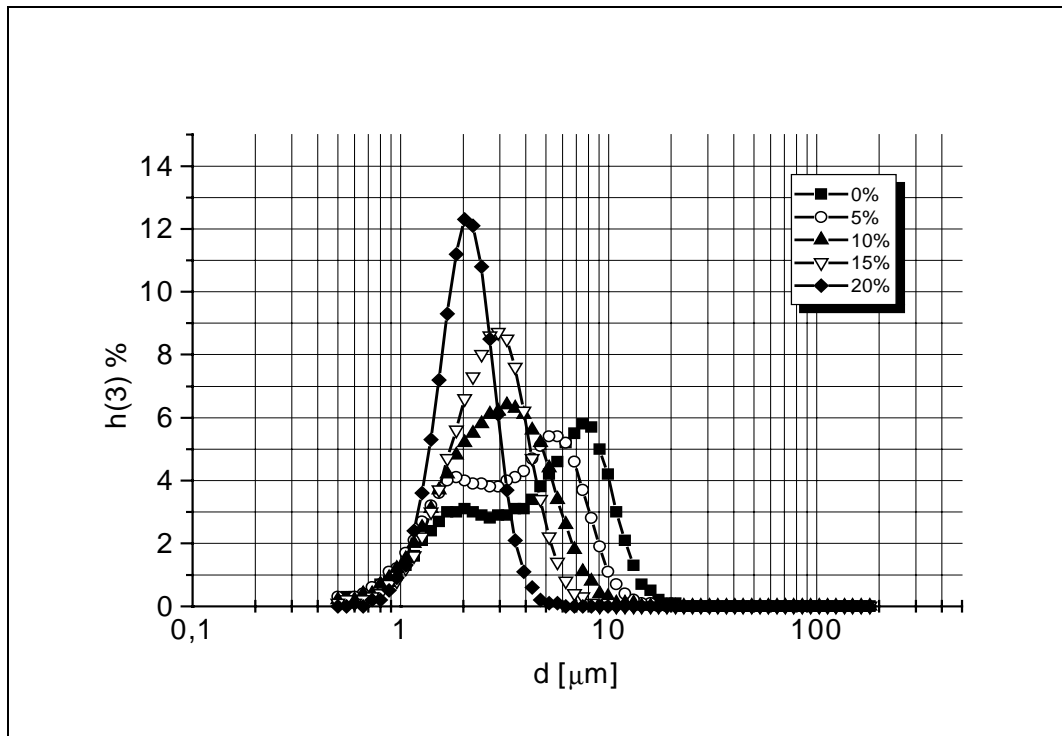
$x$	Größenparameter [-]
$r$	Teilchenradius [µm]
$n_{rel}$	relativer Brechungsindex [-]
$\lambda$	Wellenlänge des einfallenden Lichtes [nm]

### 3 MHPC-Emulsionen

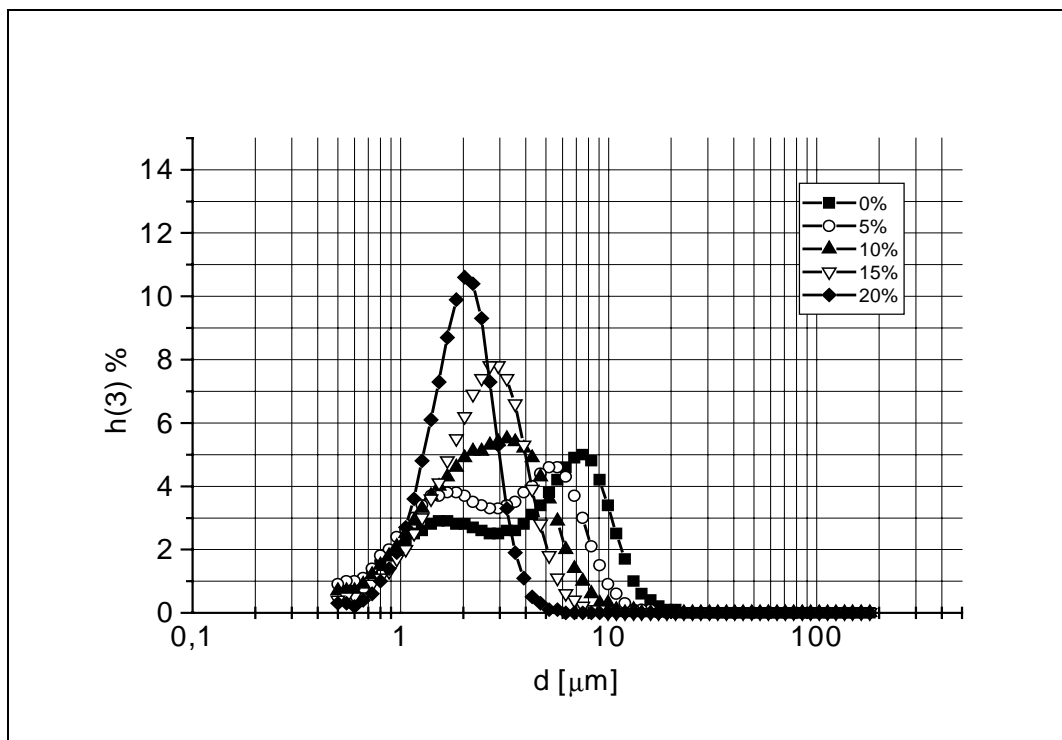
---

Die Mie-Theorie ist von der Teilchengröße unabhängig, setzt aber die Kenntnis des relativen Brechungsindex und des Absorptionfaktors (imaginärer Brechungsindex) voraus [Müller, 1997]. Da diese Parameter experimentell nicht bestimmbar sind, wird in der Praxis oft mit empirischen Werten gearbeitet. Die Fraunhofer-Näherung, für die die o.g. Brechungsindizes nicht bekannt sein müssen, gilt dann, wenn der Größenparameter den Wert 10 übersteigt. In der Praxis sollten Emulsionen mit Tropfendurchmessern  $< 1 \mu\text{m}$  nicht nach Fraunhofer ausgewertet werden [Müller, 1997].

Die Abbildungen 3.3-1 zeigen den Einfluss der Auswertung nach Fraunhofer (a) und Mie (b) auf die relativen Volumenhäufigkeitsverteilungen am Beispiel von ethanolhaltigen MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Mit beiden Auswertemethoden werden nahezu identische Ergebnisse erhalten. Im folgenden werden als Tropfendurchmesser die  $D(3) 10 \%$ ,  $D(3) 50 \%$  bzw.  $D(3) 90 \%$  Durchmesser der Volumendurchgangssummenverteilung angegeben. Sie wurden durch Auswertung der gemessenen Lichtintensitäten nach Fraunhofer ermittelt.



a



b

Abbildung 3.3-1 Einfluss der Auswertung auf die Tropfendurchmesser der relativen Volumenhäufigkeitsverteilungen von ethanolhaltigen MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. a: Auswertung nach Fraunhofer, b: Auswertung nach Mie mit einem relativen Brechungsindex von 1.075 und einem Absorptionsfaktor von 0.1

### 3 MHPC-Emulsionen

---

#### 3.3.2 Allgemeine Einflüsse

Die Tropfengröße von Emulsionen nach der Herstellung ist von folgenden Faktoren abhängig:

- Energieeintrag während der Homogenisierung.
- Physikochemische Eigenschaften der Emulsionsphasen (Grenzflächenspannung, Grenzflächenaffinität des Emulgators, Stabilität der gebildeten Grenzflächenfilme, Viskosität).
- Zusammensetzung der Emulsion (Emulgatorkonzentration, Phasenvolumenverhältnis).

Eine Verringerung der Tropfengrößen wird im allgemeinen durch einen hohen Energieeintrag während der Homogenisierung erreicht, wobei die Art der Homogenisierwerkzeuge eine untergeordnete Rolle spielt [Karbstein, 1996]. Weiterhin begünstigen eine Verringerung der Grenzflächenspannung, eine schnelle Diffusion der Emulgatormoleküle an die Grenzfläche sowie die Bildung eines stabilen Grenzflächenfilmes die Herstellung feindisperser Emulsionen. Vielfach nehmen die Tropfengrößen durch Erhöhung sowohl des Phasenvolumenverhältnis als auch der Viskosität der Emulsionsphasen zu [Kipke, 1984; Holley, 1984].

Abbildung 3.3-2 zeigt bezogen auf ethanolhaltige MHPC-Emulsionen schematisch die möglichen Einflüsse und Wechselwirkungen von Polymer, Ethanol und Ölphase sowie die der Grenzflächenspannung, Grenzflächenfilme und Viskosität der Polymerlösungen bzw. Emulsionen auf die Tropfengrößen. Im folgenden werden der Einfluss der Herstellungsmethode, des MHPC-Typs, des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase und des Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfengrößen MHPC stabilisierter Emulsionen untersucht.

### 3 MHPC-Emulsionen

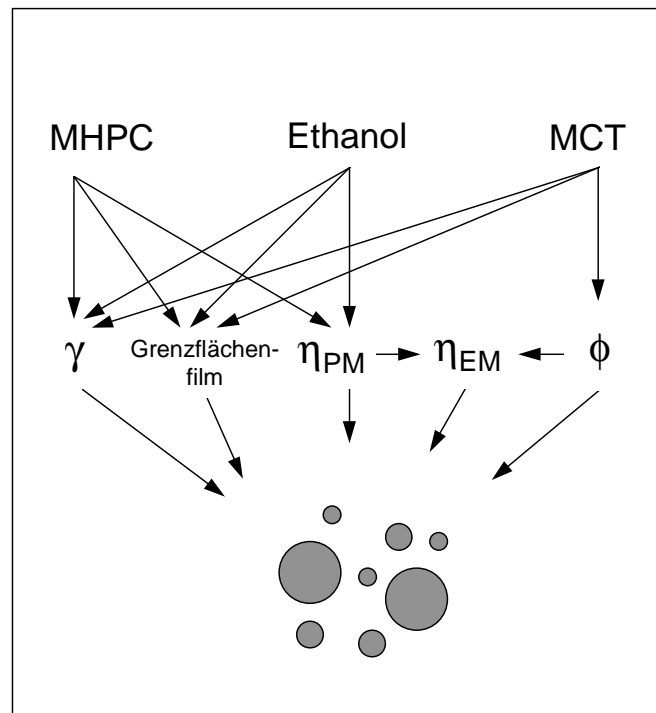


Abbildung 3.3-2 Einflüsse auf die Tropfengrößen und Stabilität von MHPC-Emulsionen

#### 3.3.3 Herstellungsmethoden

Die Herstellung einer Emulsion erfolgt häufig durch Scherung der Emulsionsphasen in einer turbulenten Strömung. Dabei wird die mechanische Energie der Homogenisierwerkzeuge hauptsächlich in kinetische Energie der Emulsionsphasen umgesetzt. Die Tropfenzerkleinerung erfolgt dann durch Druck- und Schubspannungskräfte in der turbulenten Strömung [Kipke, 1984].

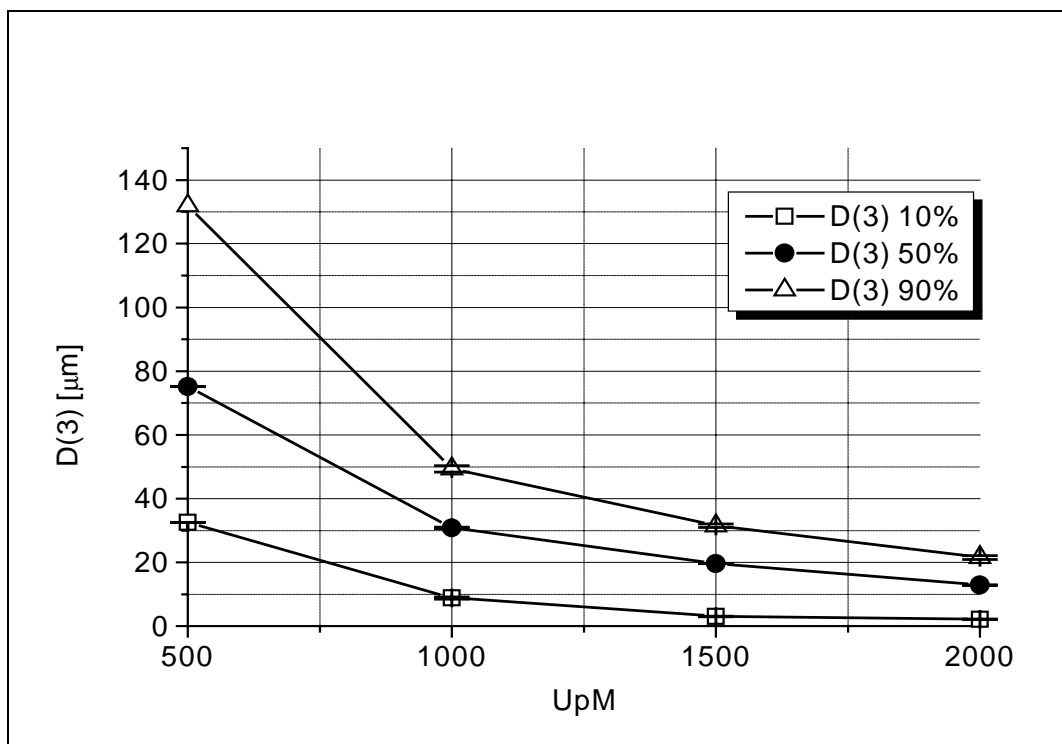
Der Einfluss der Herstellungsmethode und des Phasenvolumenverhältnisses wird im folgenden am Beispiel ethanolfreier MHPC 2208 Emulsionen untersucht. Die Homogenisierung der MHPC-Emulsionen erfolgt einheitlich bei einer Temperatur von 40°C. Die Wahl dieser Temperatur hat folgende Gründe:

- Bei 40 °C erreicht die Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase ein Minimum [Daniels, 1994].
- MHPC liegt bei 40 °C, also unterhalb der Trübungs- bzw. Thermogelierungstemperaturen (vgl. Trübung und Thermogelierung), ausreichend gelöst und hydratisiert vor.
- Die Viskosität der wässrigen Phasen durchläuft im Temperaturbereich zwischen 35°C und den lösungsmittelabhängigen Thermogelierungstemperaturen ein Minimum.

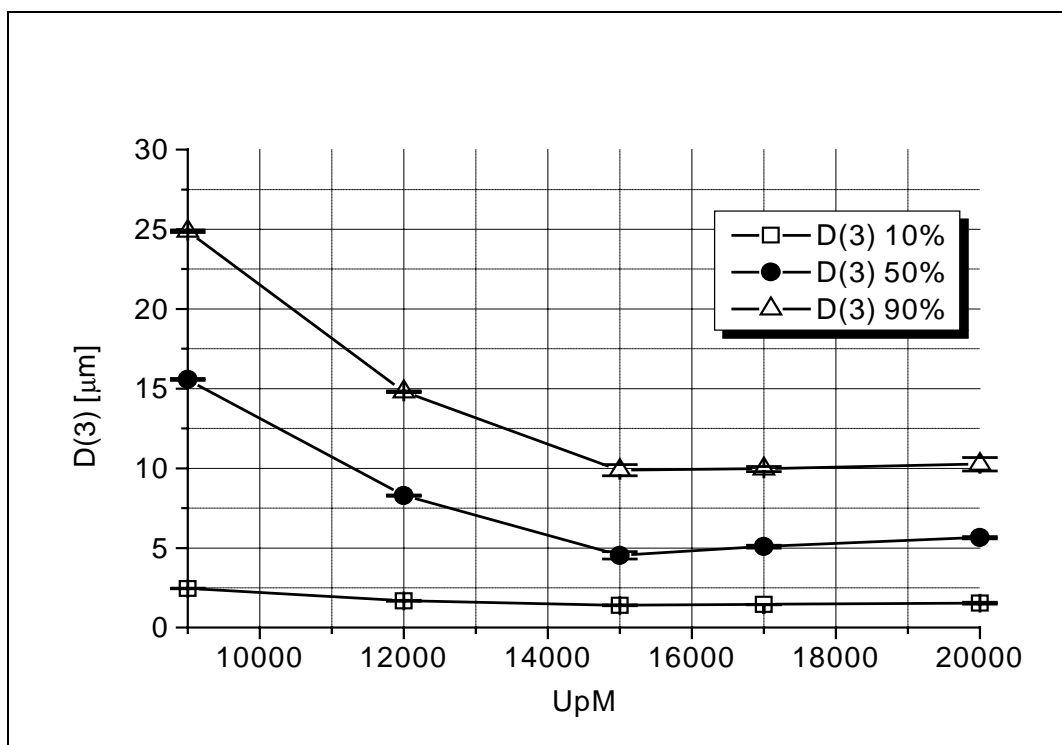
### 3 MHPC-Emulsionen

---

Die Abbildungen 3.3-3 a-b zeigen den Einfluss der Herstellmethode auf die Tropfengrößenvolumenverteilung von MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Bei der Herstellung mit dem Flügelrührer erhält man grobdisperse Emulsionen. Erwartungsgemäß nehmen die Tropfendurchmesser mit steigender Umdrehungszahl des Rührers ab. Im Drehzahlbereich zwischen 500 bis 2000 UpM kommt es zu einer Abnahme der D(3) 50 % Tropfendurchmesser von 75 auf 13  $\mu\text{m}$ . Die Herstellung der Emulsionen mit einem Ultra-Turrax liefert deutlich feindispersere Emulsionen. Im Drehzahlbereich des Rotors zwischen 9000 bis 15000 UpM werden die D(3) 50 % Tropfendurchmesser von 15.5 auf 4.5  $\mu\text{m}$  reduziert. Wird die Drehzahl weiter erhöht, kommt es nicht wie erwartet zu einer weiteren Verringerung der Tropfendurchmesser, sondern die Tropfendurchmesser erreichen annähernd Plateauwerte. Der D(3) 50 % bei einer Umdrehungszahl von 20000 UpM beträgt 5.6  $\mu\text{m}$ . Tendenziell kommt es zu einem Anstieg der Durchmesser, der auf eine beginnende Überhomogenisierung der Emulsion hindeutet. Die Ergebnisse zeigen, dass die maximale Effektivität der Ultra-Turrax Herstellung für die gegebene Emulsion bei einer Umdrehungszahl von 15000 UpM liegt. Die im folgenden untersuchten Emulsionen wurden, wenn nicht anders angegeben, durch fünfminütiges Homogenisieren mit einem Ultra-Turrax bei einer Umdrehungszahl von 15000 UpM und einer Temperatur von 40°C hergestellt.



a



b

Abbildung 3.3-3 a-b Einfluss der Umdrehungszahl der Homogenisierwerkzeuge auf die Tropfendurchmesser der Durchgangssummenverteilung  $D(3)$  von MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. a: Flügelrührer, b: Ultra-Turrax. Die Homogenisierungszeit betrug jeweils fünf Minuten.



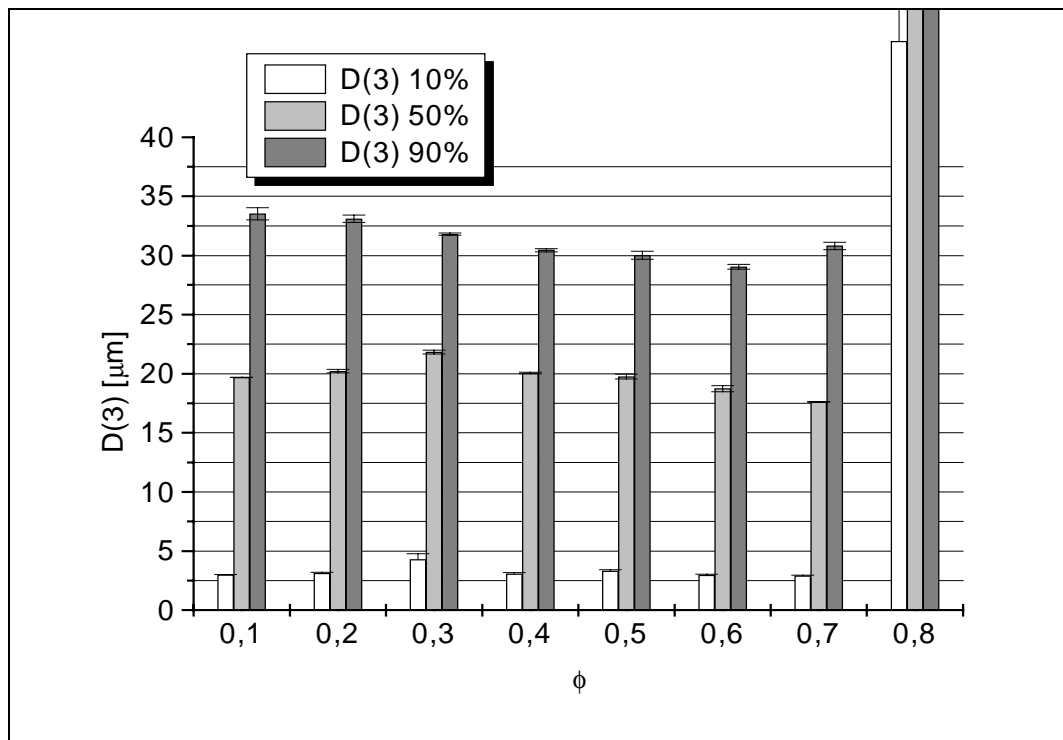
### 3 MHPC-Emulsionen

---

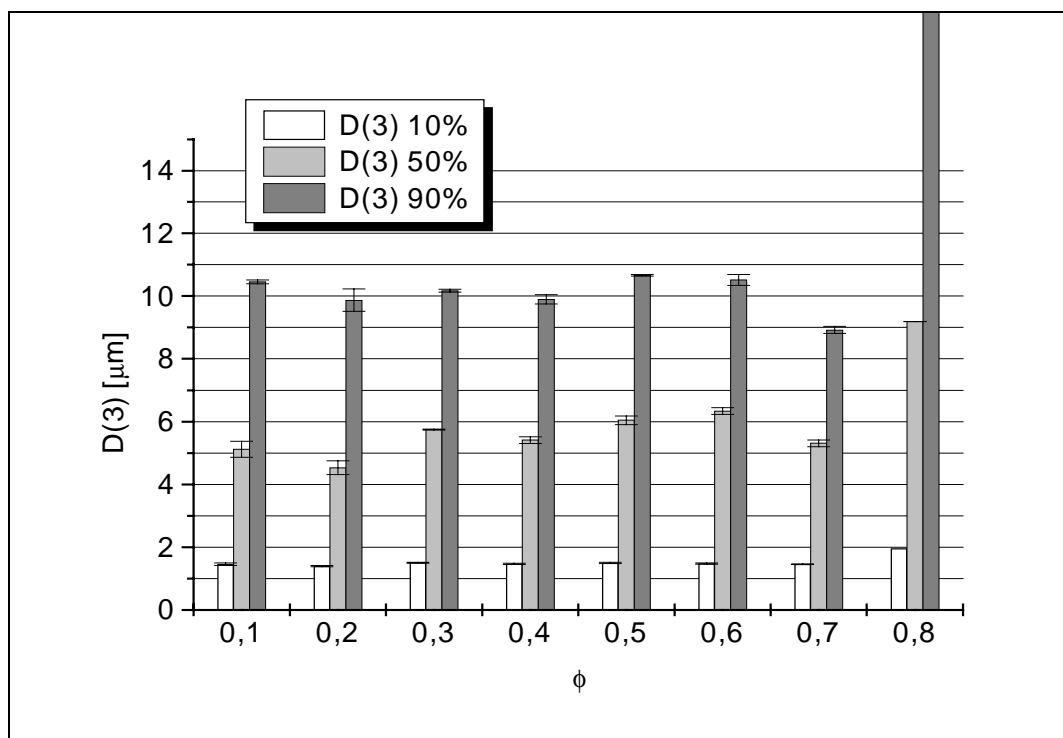
Die Abbildungen 3.3-4 a-b zeigen den Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses auf die Tropfengrößenverteilungen von MHPC 2208 Emulsionen, die mit unterschiedlichen Methoden hergestellt wurden. Die Herstellung der grobdispersen Emulsionen erfolgte mit einem Flügelrührer bei einer Umdrehungszahl von 1500 UpM (a) die der feindispersen Emulsionen mit einem Ultra-Turrax bei einer Umdrehungszahl von 15000 UpM (b).

Bis zu einem Phasenvolumenverhältnis von 0.7 erscheinen alle Emulsionen makroskopisch homogen. Mischungen mit einem Ölgehalt von 80 % lassen sich nicht mehr vollständig homogenisieren. Das maximale Phasenvolumenverhältnis, welches in die Emulsionen eingearbeitet werden kann, liegt also zwischen 0.7 und 0.8 (vgl. Viskosität). Die Untersuchungen zeigen deutlich die Abhängigkeit der Tropfengrößen von der Herstellungsmethode. Der Ölgehalt hat hingegen nur einen geringen Einfluss auf die Tropfengrößenverteilungen der Emulsionen. Eine Zunahme der Tropfengrößen mit steigendem Phasenvolumenverhältnis, wie sie in der Literatur vielfach beschrieben wird [Kipke, 1984; Holley, 1984], ist bei beiden Herstellungsverfahren nicht zu erkennen. Die mittleren D(3) 50 % Werte betragen für die grobdispersen Emulsionen 19.7  $\mu\text{m}$  und für die feindispersen 5.5  $\mu\text{m}$ . Die Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen von Rimpler [Rimpler, 1996] und Berger [Berger, 1997], die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des MCT-Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfengrößen von MHPC 2208 stabilisierten Emulsionen nachweisen konnten.

### 3 MHPC-Emulsionen



a



b

Abbildung 3.3-4 a-b Einfluss des Phasenvolumenverhältnis und der Herstellung auf die Tropfendurchmesser der Volumendurchgangssummen  $D(3)$  von MHPC 2208 Emulsionen. a: Flügelrührer 1500 UpM, b: Ultra-Turrax 15000 UpM. Die Homogenisierungszeit betrug jeweils fünf Minuten.

### 3 MHPC-Emulsionen

---

#### 3.3.4 Ethanolhaltige MHPC 2208 Emulsionen

Im folgenden wird am Beispiel MHPC 2208 Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % der Ethanoleinfluss auf die Tropfengröße und Mikrostruktur der Zubereitungen untersucht. Die Tropfengrößen werden mittels Laserdiffraktometrie und licht- bzw. transmissionselektronenmikroskopischen Methoden bestimmt. Ergänzend dazu werden mit Hilfe der mikroskopischen Methoden Aussagen über den Aggregationszustand und die Mikrostruktur der Emulsionen getroffen.

In Abbildung 3.3-5 ist der Einfluss von Ethanol auf die laserdiffraktometrisch bestimmte Tropfengrößenverteilung der Emulsionen dargestellt. Steigender Ethanolgehalt der wässrigen Phase bis 30 % führt zu einer signifikanten Reduzierung der Tropfengrößen. Die Spannweite als Maß für die Polydispersität der Tropfengrößenverteilung wird verringert. Minimale Tropfengrößen werden bei Emulsionen mit einem Ethanolgehalt von 30 % erreicht. Oberhalb dieser Konzentration sind keine stabilen Emulsionen herstellbar. Es kommt zu einer sofortigen Trennung der Emulsionsphasen.

Die ethanolabhängigen Tropfengrößen der Emulsionen lassen sich folgendermaßen erklären:

Durch Ethanolzusatz wird die Grenzflächenspannung zwischen der wässrigen Phase und der Ölphase erniedrigt (vgl. Kapitel 2.4.3). Alle Emulsionen werden unter identischen Bedingungen hergestellt, so dass von einem gleichmäßigen Energieeintrag in das System während der Herstellung ausgegangen werden kann. Unter der Voraussetzung, dass die während der Homogenisierung eingetragene Energie quantitativ in Grenzflächenenergie der Emulsion umgesetzt wird, kommt es durch Ethanolzusatz bis 30% zu einer Reduzierung der Tropfengrößen.

Oberhalb dieser Ethanolkonzentration wird die Grenzflächenspannung hauptsächlich durch den Ethanol bestimmt. MHPC besitzt in diesem Konzentrationsbereich keine Grenzflächenaffinität mehr und steht damit zur Stabilisierung der Öltropfen durch Bildung eines Grenzflächenfilms nicht mehr zur Verfügung.

Die Untersuchungen zeigen, dass die Tropfengröße der Emulsionen sowohl von der Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase als auch von der Grenzflächenaffinität der Polymere und der Bildung eines stabilen Grenzfilmes abhängen.

### 3 MHPC-Emulsionen

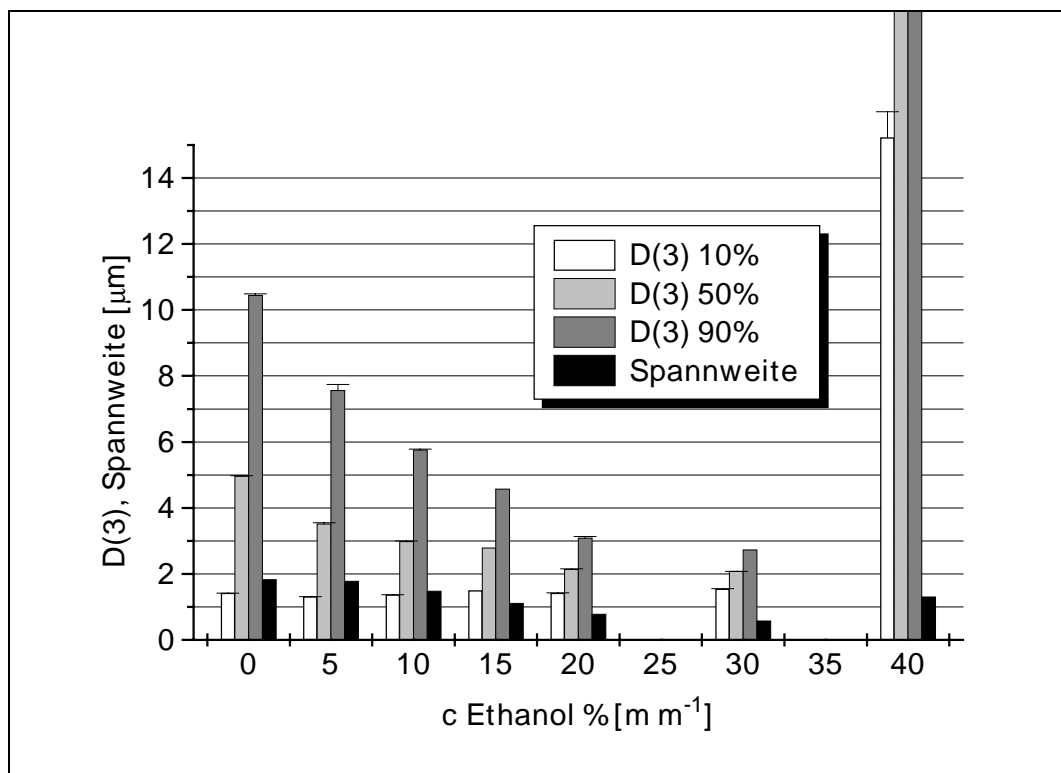


Abbildung 3.3-5 Einfluss von Ethanol auf die Durchmesser der Volumendurchgangssummen  $D(3)$  von MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2.

Die Abbildungen 3.3-6 a-f zeigen die lichtmikroskopischen Aufnahmen der ethanolhaltigen MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 bei 400-facher Vergrößerung. Deutlich ist die Abnahme der Tropfendurchmesser mit steigendem Ethanolgehalt der Emulsionen zu erkennen. In Tabelle 3.3-1 sind die aus den lichtmikroskopischen Aufnahmen ermittelten maximalen Tropfendurchmesser  $d_{\max}$  der Emulsionen aufgeführt. Die  $d_{\max}$ -Werte liegen im Größenordnungsbereich der laserdiffraktometrisch ermittelten  $D(3)$  90 % Tropfendurchmesser, so dass die lichtmikroskopische Tropfengrößenbestimmung die Ergebnisse der Laserdiffraktometrie bestätigt.

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	10	15	20	30
$d_{\max}$ [μ m]	12	10	7	5	4	3
$D(3)$ 90 % [μ m]	10.43 (± 0.05)	7.56 (± 0.18)	5.75 (± 0.03)	4.57 (± 0.01)	3.08 (± 0.05)	2.73 (± 0.01)

Tabelle 3.3-1 Lichtmikroskopisch ermittelte maximale Tropfendurchmesser ( $d_{\max}$ ) und laserdiffraktometrisch bestimmte  $D(3)$  90 % Tropfendurchmesser ( $\pm$  Stabw.) von MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2.

### 3 MHPC-Emulsionen

---

Weiterhin liefert die lichtmikroskopische Bewertung der Emulsionen wichtige Informationen über den Aggregationszustand (Flockung) der Öltropfen. Ethanolfreie und 5 % ethanolhaltige Emulsionen zeigen deutlich Tropfenaggregate, die den teilgeflockten Charakter dieser Emulsionen belegen. Mit steigendem Ethanolgehalt nimmt der Flockungsgrad ab, die einzelnen Öltropfen liegen in der wässrigen Phase äquidistant zueinander vor, die Emulsionen sind entflockt.

Ursache der Flockung sind anziehende Wechselwirkungen der MHPC-Grenzflächenfilme. Durch Ethanolzusatz wird sowohl die Solvation der Polymere in der Volumenphase als auch die der MHPC-Grenzflächenfilme erhöht. Folglich kommt es zu einer Abnahme der anziehenden Wechselwirkungen der Adsorptionsschichten und somit zu einer Verringerung der Flockung. Die sterische Stabilisierung wird verbessert.

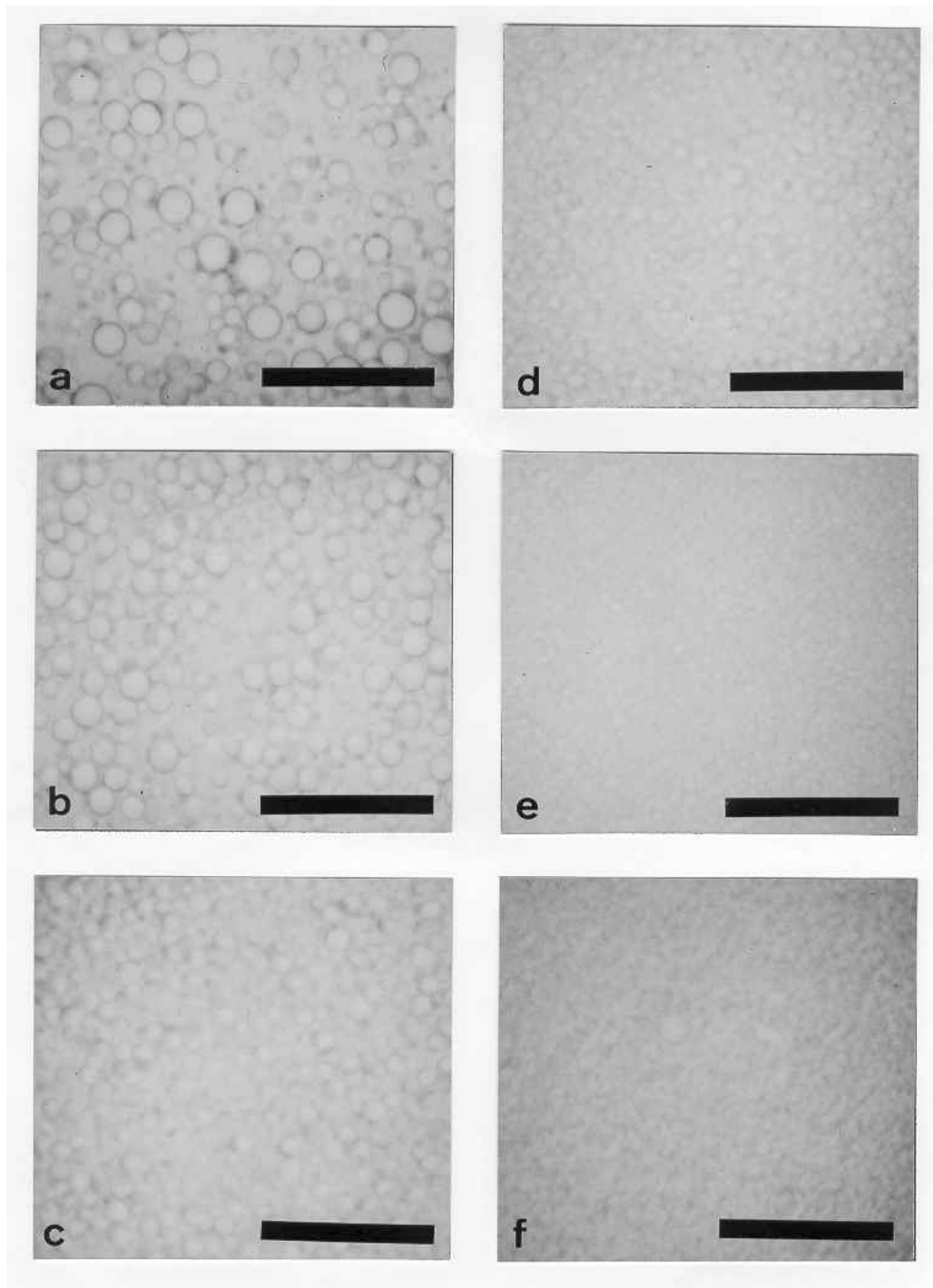


Abbildung 3.3-6 a-f Lichtmikroskopische Aufnahmen ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Die Balkenlängen entsprechen 50 µm. a: 0 %, b: 5 %, c: 10 %, d: 15 %, e: 20 %, f: 30 %

### 3 MHPC-Emulsionen

Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen der Emulsionen liefern bei geringer Vergrößerung grobe Hinweise auf die Tropfengrößen der Proben. In Tabelle 3.3-2 sind die mittleren Tropfendurchmesser ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen aufgeführt. Die Durchmesser wurden bei 3300-facher Vergrößerung bestimmt. Mit steigendem Ethanolgehalt der Emulsionen ist eine Abnahme der mittleren Tropfendurchmesser zu erkennen. Eine statistische Absicherung der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Anzahl der ausgewerteten Öltropfen nicht möglich. Ein weiterer methodischer Nachteil liegt in der Präparation der Proben, die nicht gewährleisten kann, dass die Tropfen in der Ebene ihres maximalen Durchmessers aufbrechen. Dennoch ergänzen die Ergebnisse die Aussagen der laser-diffraktometrischen und lichtmikroskopischen Untersuchungen.

c EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	15	30
d <sub>mittel</sub> [µm]	8.1 (± 4.0) n = 9	5.8 (± 2.6) n = 14	1.7 (± 0.9) n = 10	1.2 (± 1.1) n = 14

*Tabelle 3.3-2 Durch TEM ermittelte mittlere Tropfendurchmesser ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen. n: Anzahl der ausgewerteten Tropfen*

Wesentlichere Informationen, vor allem über die Mikrostruktur der Emulsionen, liefern TEM Aufnahmen bei Vergrößerungen, die den Nanometerbereich der Proben auflösen. Die Abbildungen 3.3-7 a-d zeigen TEM-Aufnahmen von ethanolhaltigen MHPC 2208 Emulsionen bei 27000-facher Vergrößerung. Auf den Aufnahmen sind Ausschnitte von aufgebrochenen Öltropfen zu erkennen. Die Ölphase weist immer eine gewisse Strukturierung auf. Die wässrige Phase stellt sich bei ethanolfreien Emulsionen nahezu strukturlos dar. Mit steigendem Ethanolgehalt wird in der wässrigen Phase eine Strukturierung sichtbar. Bei allen Emulsionen ist die Phasengrenzfläche klar und deutlich abgebildet. Strukturen, die auf einen Grenzflächenfilm hindeuten, sind allerdings nicht erkennbar.

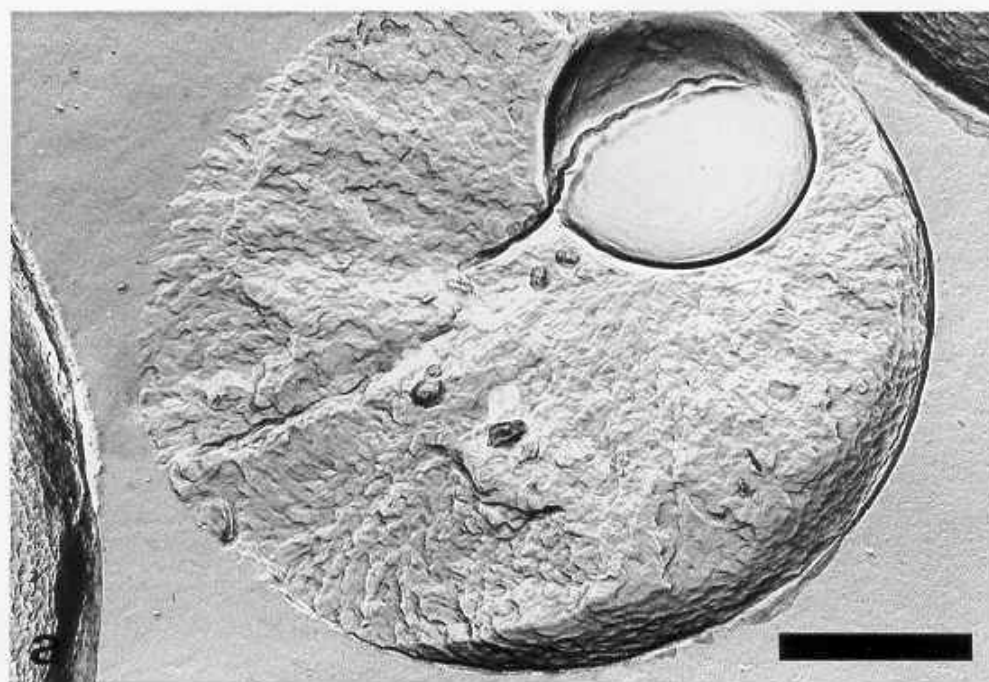
Auf dem Öltropfen der ethanolfreien Emulsion ist eine so genannte „Wasserlinse“ [Rimpler, 1996] zu erkennen. Diese Strukturen sind für ethanolfreie Emulsionen charakteristisch. Sie lassen sich durch den Einschluss eines Wassertropfens zwischen zwei Öltropfen erklären. „Wasserlinsen“ können bei Emulsionen mit einer Ethanolkonzentration > 5 % nicht beobachtet werden. Das Fehlen von „Wasserlinsen“ in ethanolhaltigen Emulsionen kann durch verringerte Tropfenwechselwirkungen erklärt werden. Damit ergänzen die Transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen die lichtmikroskopischen Aussagen zum Ethanoleinfluss auf den Aggregationszustand der Emulsionen. Mit steigendem Ethanolgehalt erscheinen die Bruchflächen der Emulsionen glatter. An- oder herausgebrochene Tropfen sind nicht mehr zu erkennen. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase.

### **3 MHPC-Emulsionen**

---

Mit steigendem Ethanolgehalt nimmt die Grenzflächenspannung zwischen wässriger und Ölphase und damit die Grenzflächenenergie ab. Bei der Präparation der Replika brechen die Proben bevorzugt in Bereichen hoher Grenzflächenenergie. Die Öltropfen ethanolfreier Emulsionen brechen daher an ihrer Grenzfläche und erscheinen auf dem Replikum als herausgebrochene Strukturen, während die Öltropfen der ethanolhaltigen Emulsionen in einer Ebene mit der wässrigen Phase gebrochen werden. Die Bruchflächen vor allem 30 % ethanolhaltiger Emulsionen erscheinen damit glatter.





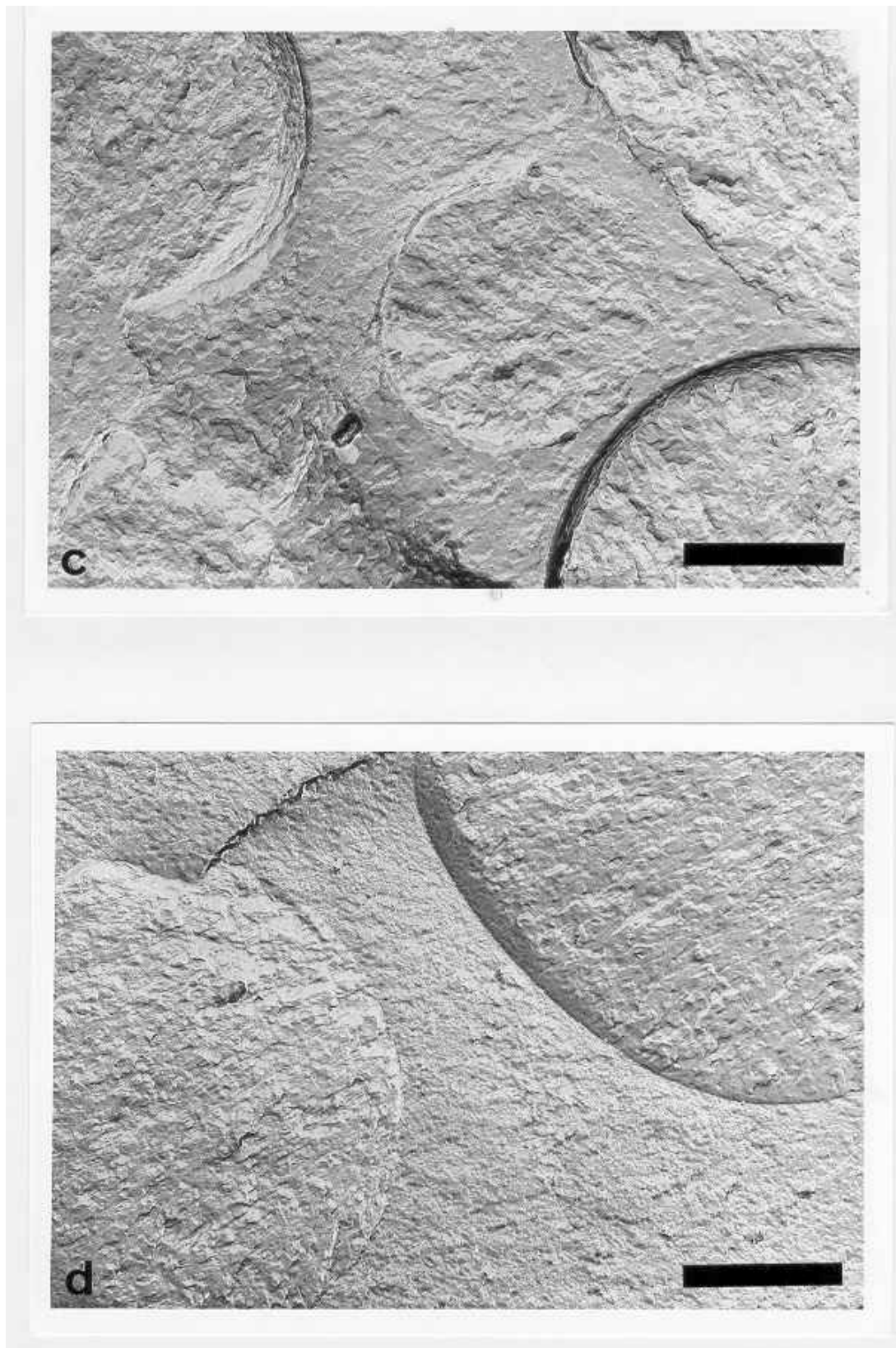


Abbildung 3.3-7a-d Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Die Balkenlängen entsprechen 1  $\mu\text{m}$ . a: 0 %, b: 5 %, c: 15 %, d: 30 % Ethanol.

### 3 MHPC-Emulsionen

---

#### 3.3.5 Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis

Der Einfluss von MHPC-Typ und Phasenvolumenverhältnis auf die laser-diffraktometrisch bestimmte Tropfengröße ethanolhaltiger MHPC-Emulsionen wird im Folgenden untersucht (Abbildung 3.3-8 a-c). Als charakteristischer Tropfendurchmesser wurde der  $D(3) 50\%$  gewählt.

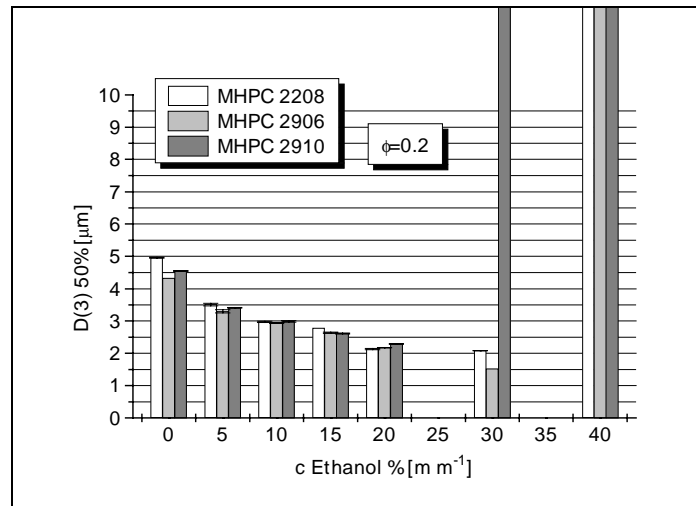
Durch Ethanolzusatz bis 20 % werden die Tropfengrößen aller Emulsionen reduziert. Eine eindeutige Abhängigkeit der Tropfendurchmesser vom MHPC-Typ ist in diesem Ethanolkonzentrationsbereich nicht zu erkennen. Ebenfalls führt die Erhöhung des Phasenvolumenverhältnisses zu keiner deutlichen Änderung der Tropfengrößen.

Oberhalb einer 20 %igen Ethanolkonzentration kommt es in Abhängigkeit des MHPC-Typs zu einer Zunahme der Tropfengrößen. 30 % ethanolhaltige MHPC 2910 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 und 0.4, sowie alle 40 % ethanolhaltigen Emulsionen zeigen schon während der Herstellung Phasentrennung. Die Erklärung für die Reduzierung der Tropfengrößen im Ethanolkonzentrationsbereich bis 20 % liegt in der ethanolabhängigen Senkung der Grenzflächenspannung. Die Phasentrennung lässt sich durch die MHPC-Grenzflächenaffinität erklären, die mit steigender Ethanolkonzentration abnimmt. Dieser Effekt ist bei MHPC 2910 Emulsionen, die im Vergleich die geringste Toleranz gegenüber Ethanol aufweisen, am deutlichsten ausgeprägt.

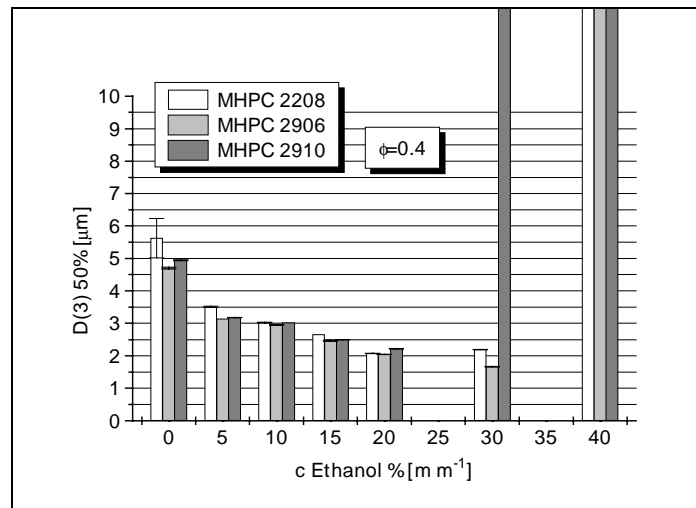
Eine Stabilisierung der Grenzfläche ist nur bei einer ausreichenden Menge an Polymer in der wässrigen Phase möglich. Die Grenzfläche wird einerseits durch die ethanolabhängige Abnahme der Tropfengrößen und andererseits durch die Erhöhung des Phasenvolumenverhältnis vergrößert. Die Messungen zeigen, dass eine 2.5 %ige MHPC-Konzentration der wässrigen Phase zur Stabilisierung aller Emulsionen im Ethanolkonzentrationsbereich bis 20 % ausreichend ist.

Betrachtet man den Einfluss der Viskosität der wässrigen Phase und den des Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfengrößen, so zeigen die Messungen, dass diese Faktoren die Tropfendurchmesser, wenn überhaupt, nur geringfügig beeinflussen. Vielmehr sind die Grenzflächenspannung und die Grenzflächenaffinität der Polymere von entscheidender Bedeutung für die Tropfengrößen und die Emulsionsstabilität.

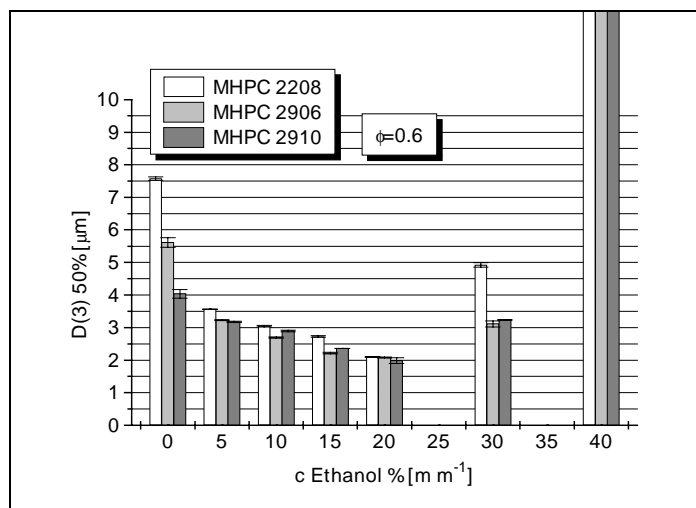
### 3 MHPC-Emulsionen



a



b



c

Abbildung 3.3-8 a-c Einfluss von MHPC-Typ und Phasenvolumenverhältnis auf die  $D(3) 50\%$  Durchmesser der Volumendurchgangssummenverteilung von ethanolhaltigen MHPC-Emulsionen. a:  $\phi = 0.2$ , b:  $\phi = 0.4$ , c:  $\phi = 0.6$ .



### 3 MHPC-Emulsionen

---

Die Untersuchungen der Tropfengrößen und des Aggregationszustandes der Emulsionen nach Herstellung lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die Tropfengröße wird im wesentlichen durch den Energieeintrag während der Herstellung und durch die Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase bestimmt. Dabei ist die Stabilität der Emulsionen von der Grenzflächenaffinität der Polymere abhängig.
- Grobdisperse Emulsionen werden durch Herstellung mit einem Flügelrührer erhalten, feindisperse Emulsionen durch Herstellung mit einem Ultra-Turrax.
- Bis zu einer Ethanolkonzentration von 20 % werden die Tropfengrößen aller Emulsionen reduziert. Oberhalb dieser Konzentration reicht die Grenzflächenaffinität der Polymere zur Stabilisierung nicht mehr aus und es kommt in Abhängigkeit von MHPC-Typ und Ölgehalt entweder zu einer Zunahme der Tropfengrößen oder zur sofortigen Phasentrennung.
- Der MHPC-Typ und das Phasenvolumenverhältnis beeinflussen die Tropfengrößen nur geringfügig.
- Durch Ethanolzusatz nehmen die anziehenden Wechselwirkungen der Tropfen und somit der Flockungsgrad der Emulsion ab.

#### 3.4 Rheologische Eigenschaften

Sowohl unter Herstellungs-, Stabilitäts- und Anwendungsaspekten sind das Fließverhalten und die viskoelastische Eigenschaften von Emulsionen von Interesse. Die wichtigsten Herstellungsschritte einer Emulsion, wie Mischen, Homogenisieren, Pumpen und Abfüllen, werden maßgeblich durch die rheologischen Eigenschaften der Emulsion bestimmt. Die Optimierung der Herstellung erfordert daher Kenntnis dieser Eigenschaften. Bei der Lagerung wird vor allem Aufrahmen und Koaleszenz erheblich durch die Viskosität der Außenphase beeinflusst. Weiterhin werden die Gebrauchseigenschaften wesentlich durch das Fließverhalten bestimmt. Beispielsweise sollte eine Emulsion bei der Entnahme aus der Verpackung, bei der niedrige Deformationsgeschwindigkeiten von  $10^{-2}$  -  $10^1 \text{ s}^{-1}$  vorherrschen, eine hohe Viskosität besitzen, um eine ausreichende Dosiergenauigkeit zu gewährleisten. Bei der Verteilung auf der Haut unter hohen Deformationsgeschwindigkeiten von  $10^2$  -  $10^4 \text{ s}^{-1}$  sollte die Viskosität niedrig sein, um eine optimale Verteilung zu erreichen. Die rheologischen Eigenschaften von Öl-in-Wasser Emulsionen werden im Allgemeinen durch komplexe Wechselwirkung verschiedener Faktoren beeinflusst. Diese sind vor allem das Phasenvolumenverhältnis, die Viskosität und die Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase sowie die Viskosität der äußeren Phase. Im folgenden wird der Einfluss von MHPC-Typ, Ethanolgehalt der wässrigen Phase sowie Phasenvolumenverhältnis und Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase

### 3 MHPC-Emulsionen

---

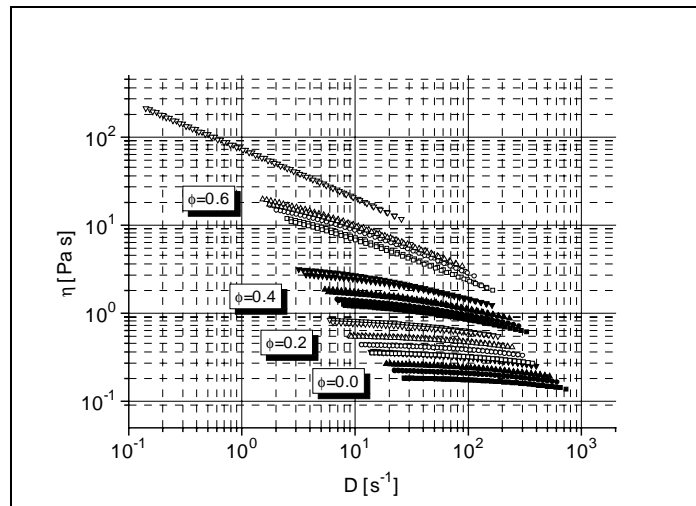
auf das Fließverhalten und die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen untersucht. Das Fließverhalten wird dabei mit Rotationsmessungen untersucht, die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen werden mit Hilfe von Oszillationsmessungen charakterisiert.

#### 3.4.1 Fließverhalten

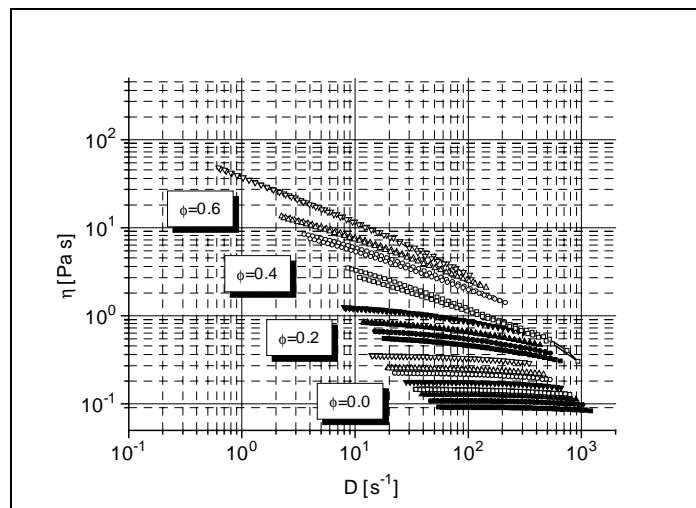
##### 3.4.1.1 Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis

In den Abbildungen 3.4-1 a-c ist der Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die Fließkurven von MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Emulsionen dargestellt. Zum Vergleich sind die Fließkurven der entsprechenden Polymerlösungen ebenfalls wiedergegeben. Die Viskosität ist, wie in der Literatur üblich, in Abhängigkeit der Deformationsgeschwindigkeit doppelt logarithmisch aufgetragen.

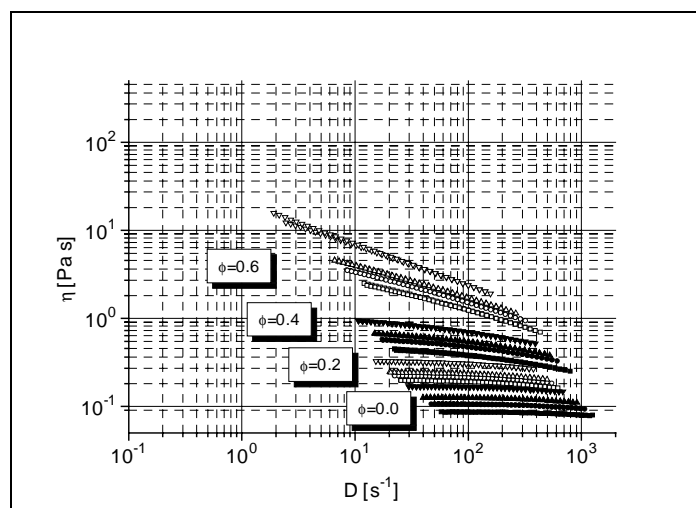
Bei allen Emulsionen nimmt die Viskosität mit steigendem Phasenvolumen zu. Erwartungsgemäß zeigen MHPC 2208 Emulsionen im Vergleich zu den entsprechenden MHPC 2906 und MHPC 2910 Lösungen und Emulsionen deutlich höhere Viskositäten. Ursache hierfür sind die Molmassenunterschiede der verwendeten Polymere. Ethanolzusatz wirkt sich viskositätssteigernd aus. Da alle „Aufwärts-“ und „Abwärtsfließkurven“ nahezu deckungsgleich verlaufen, können scherzeitabhängige Fließeffekte ausgeschlossen werden. Alle Emulsionen zeigen pseudoplastisches Fließverhalten, das mit steigendem Phasenvolumenverhältnis zunimmt. Strukturviskosität ist besonders deutlich bei Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.6 ausgeprägt. Als Ursache für das pseudoplastische Fließen der Emulsionen können Strukturabbau und Deformations- bzw. Orientierungseffekte der Öltropfen im laminaren Strömungsfeld angenommen werden [Tscheuschner (b), 1993]. Demnach ist das Ausmaß der Scherverdünnung von den Wechselwirkungen der Öltropfen, den Tropfendurchmessern und dem Verhältnis der Viskosität der äußeren Phase zu der der Ölphase abhängig. Alle diese Effekte nehmen mit steigender Deformationsgeschwindigkeit zu.



a



b



c

Abbildungen 3.4-1a-c Einfluss von Ethanolgehalt der wässrigen Phase (0 %: ■ □, 5 %: ● ○, 10 %: ▲ △, 20 %: ▼ ▽) und Phasenvolumenverhältnis auf die „Auf- bzw. Abwärts“ Fließkurven von MHPC-Lösungen und Emulsionen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.

### 3 MHPC-Emulsionen

---

Zur mathematischen Beschreibung des Fließverhaltens von Polymerlösungen und Emulsionen finden sich in der Literatur zahlreiche, empirische Ansätze [Tscheuschner (a), 1993; Pahl, 1991]. Das hier angewandte modifizierte De Kee Modell [Carreau, 1997] beschreibt die Viskosität in Abhängigkeit der Deformationsgeschwindigkeit durch folgende Exponentialgleichung:

$$\eta = \eta_1 \cdot e^{-(t_1 \cdot D)} + \eta_2 \cdot e^{-0.1(t_2 \cdot D)} + \eta_\infty$$

$\eta$	Viskosität [Pa s]
$\eta_{1,2}$	empirische Konstanten [Pa s]
$t_{1,2}$	empirische Konstanten [s]
$\eta_\infty$	Viskosität bei unendlicher Deformationsgeschwindigkeit [Pa s]
$D$	Deformationsgeschwindigkeit [ $s^{-1}$ ]

Die Null- oder Ruhescherviskosität  $\eta_0$  der Polymerlösungen und Emulsionen, welche die Viskosität bei einer Deformationsgeschwindigkeit von Null angibt, errechnet sich aus  $\eta_1 + \eta_2 + \eta_\infty$ . Tabelle 3.4-1 fasst die Ruhescherviskositäten der Polymerlösungen und Emulsionen zusammen. Auffallend ist, dass die Fließkurven von Polymerlösungen und Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis  $\leq 0.4$  durch eine Exponentialgleichung erster Ordnung ( $\eta_2 \cdot e^{-0.1(t_2 \cdot D)} = 0$ ) beschrieben werden können, während dieses bei Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.6 nur mit einer Exponentialgleichung zweiter Ordnung möglich ist. Als Ursache hierfür kann ein mit steigendem Phasenvolumenverhältnis zunehmend komplexer werdendes Fließverhalten angeführt werden.



### 3 MHPC-Emulsionen

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]		0	5	10	15	20
MHPC	$\phi$	$\eta_0$ [Pa s]				
2208	0.0	0.186	0.227	0.269	0.330	0.375
	0.2	0.361	0.447	0.562	0.695	0.853
	0.4	1.284	1.474	1.898	2.413	3.227
	0.6	12.82	18.10	20.97	39.05	221.9
2906	0.0	0.091	0.109	0.129	0.158	0.179
	0.2	0.149	0.225	0.259	0.307	0.360
	0.4	0.575	0.695	0.884	1.070	1.319
	0.6	5.341	11.67	18.56	27.65	81.46
2910	0.0	0.087	0.107	0.127	0.148	0.169
	0.2	0.202	0.228	0.249	0.287	0.328
	0.4	0.458	0.588	0.685	0.836	0.957
	0.6	2.710	3.871	4.971	7.598	15.51

*Tabelle 3.4-1 Durch Anpassung an das De Kee Modell berechnete Ruhescherviskositäten ethanolhaltiger Polymerlösungen und Emulsionen.*

#### 3.4.1.2 Beschreibung der Emulsionen mit dem „hard sphere model“

Um den Viskositätsanstieg mit steigendem Phasenvolumenverhältnis zu erklären, können prinzipiell zwei verschiedene Ansätze verfolgt werden: Zum einen können die Öltröpfen als deformierbare Partikel („soft sphere model“), zum anderen als harte, nicht deformierbare Kugeln („hard sphere model“) aufgefasst werden [Pal, 1996].

Die dispergierten Öltröpfen verhalten sich als „soft spheres“, wenn an der Tropfengrenzfläche eine elektrische Doppelschicht mit einem entsprechenden Zetapotential vorhanden ist und die adsorbierte Schicht im Verhältnis zum Tropfendurchmesser relativ dick ist. Durch die elektrische Doppelschicht und die daraus resultierenden Wechselwirkungen steigt die Viskosität an. Dieses Phänomen wird auch als elektroviskoser Effekt bezeichnet [Krieger, 1972]. Emulsionen, die zur Stabilisierung ionische Emulgatoren enthalten, können in der Regel mit dem „soft sphere model“ beschrieben werden [Sherman, 1968].

Werden zur Emulsionsstabilisierung ungeladene Emulgatoren oder Polymere verwendet, die einen Grenzflächenfilm bilden, verhalten sich die Öltröpfen eher wie harte, wechselwirkungsfreie Partikel einer Suspension. Dieses sogenannte „hard sphere model“ ist die Grundlage einer mathematischen Beziehung, welche die Viskosität in Abhängigkeit vom idealerweise monodispers verteilten Innenphasenteils beschreibt.

### 3 MHPC-Emulsionen

Analog der Beschreibung der konzentrationsabhängigen Viskosität von MHPC-Lösungen kann die Viskosität von verdünnten Emulsionen mit dem Einstein Viskositätsgesetz beschrieben werden [Einstein, 1906 und 1911]. Unter der Voraussetzung, dass es sich bei den Öltröpfen um monodispers verteilte, kugelförmige Partikel ohne Wechselwirkungen handelt, gilt für die relative Viskosität in Abhängigkeit vom Phasenvolumenverhältnis die folgende Gleichung:

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{PM}} = 1 + [\eta] \cdot \phi$$

$\eta_{rel}$  relative Viskosität

$\eta$  Viskosität der Emulsion [Pa s]

$\eta_{PM}$  Viskosität der Polymerlösung [Pa s]

$[\eta]$  intrinsische Viskosität

$\phi$  Phasenvolumenverhältnis

Die relative Viskosität der Emulsion ist dabei dem Phasenvolumenverhältnis direkt proportional. Für die intrinsische Viskosität der Öltröpfen wird meist der Zahlenwert 2.5 angegeben. Dieser Zusammenhang beschreibt die Viskosität von Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis  $< 0.05$ .

Mit steigendem Phasenvolumenverhältnis wird das Viskositätsverhalten der Emulsionen zunehmend komplexer. Eine Erweiterung der Einsteinbeziehung, mit der die relative Viskosität der Emulsionen in Abhängigkeit des Ölgehaltes beschrieben werden kann, ist folgender Ansatz [Tadros, 1994]:

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{PM}} = 1 + [\eta] \cdot \phi + k \cdot \phi^2$$

k Konstante aus der Reihenentwicklung

Der Zahlenwert für die intrinsische Viskosität der Öltröpfen beträgt wieder idealerweise 2.5. k stellt einen Koeffizienten dar, der das Ausmaß der hydrodynamischen Wechselwirkungen der Öltröpfen angibt. Für „hard sphere“ Emulsionen entspricht k einem Zahlenwert von 6.2. Die erweiterte Einsteinbeziehung beschreibt die Viskosität von Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von  $< 0.2$ .

Betrachtet man die Viskosität der Emulsionen bis zum maximal möglichen Phasenvolumenverhältnis, so kann der semiempirische Ansatz nach Krieger und Dougherty [Krieger, 1959] verwendet werden. Auch hier wird die Emulsion als Dispersion kleiner harter Kugeln aufgefasst. Für die relative Viskosität der Emulsionen in Abhängigkeit vom Phasenvolumenverhältnis gilt:

### 3 MHPC-Emulsionen

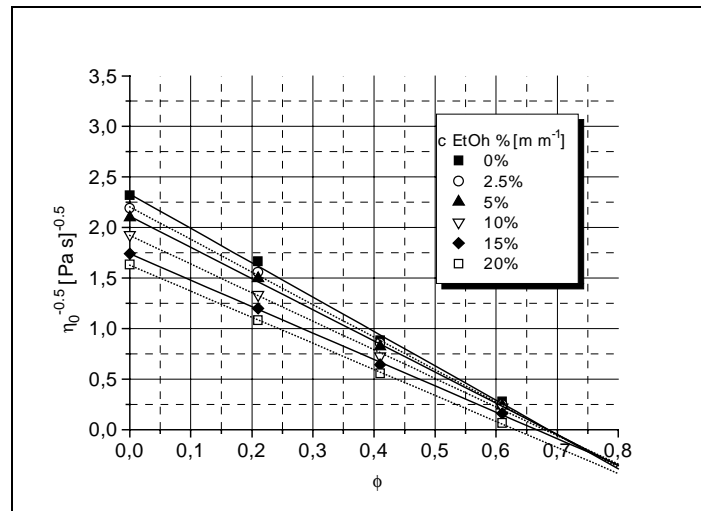
$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{PM}} = \left| 1 - \frac{\phi}{\phi_{max}} \right|^{-[\eta]\phi_{max}}$$

$\phi_{max}$  maximales Phasenvolumenverhältnis

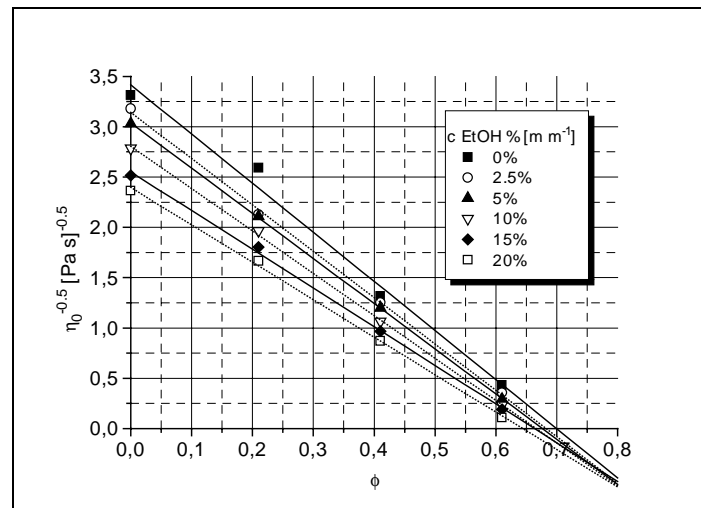
Die relative Viskosität der Emulsionen wird hier in Abhängigkeit von der intrinsischen Viskosität, dem Phasenvolumenverhältnis und dem maximalen Phasenvolumenverhältnis bei dichtester Packung der dispersen Phase ausgedrückt. Die intrinsische Viskosität der Öltropfen beträgt 2.5. Nähert sich das eingesetzte Phasenvolumenverhältnis dem maximal möglichen Phasenvolumenverhältnis, so strebt die Viskosität der Emulsion gegen unendliche Zahlenwerte. Das theoretisch mögliche maximale Phasenvolumenverhältnis hängt unter anderem von der Tropfengrößenverteilung der Systeme ab. Für monodisperse Verteilungen beträgt  $\phi_{max}$  bei einer zufälligen Packung 0.64, bei einer kubischen Packung 0.52 und bei einer hexagonalen Packung 0.74. Da Emulsionen meist polydisperse Tropfengrößenverteilungen aufweisen, können maximale Phasenvolumenverhältnisse von  $> 0.74$  erreicht werden. In der Praxis werden meist  $\phi_{max}$ -Werte von 0.75 erreicht.

Zur Ermittlung des  $\phi_{max}$ -Wertes wird eine vereinfachte Form der Krieger-Dougherty Gleichung verwendet, bei der der Exponent der Gleichung dem Zahlenwert -2 entspricht [Tadros, 1994]. Trägt man die reziproke Wurzel der Ruhescherviskosität in Abhängigkeit vom Phasenvolumenverhältnis auf, so liegen die Messwerte bei Gültigkeit des „hard sphere“ Modells auf einer Geraden. Das maximale Phasenvolumenverhältnis lässt sich aus dem extrapolierten Abzissenabschnitt bestimmen. Die Abbildungen 3.4-2 a-c zeigen die Anpassung der Messwerte an die vereinfachte Krieger-Dougherty Gleichung. Da bei allen Systemen ein linearer Zusammenhang zwischen reziproker Wurzel der Ruhescherviskosität und Phasenvolumenverhältnis besteht, kann davon ausgegangen werden, dass ethanolhaltige MHPC-Emulsionen befriedigend mit dem „hard sphere“ Modell beschrieben werden können.

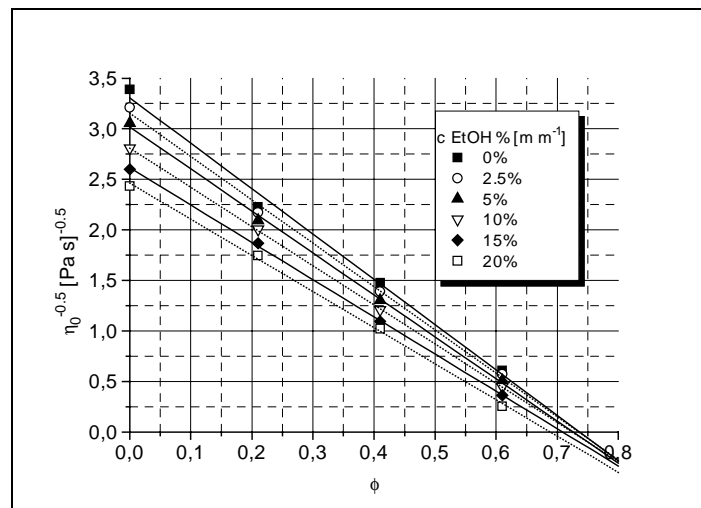
### 3 MHPC-Emulsionen



a



b



c

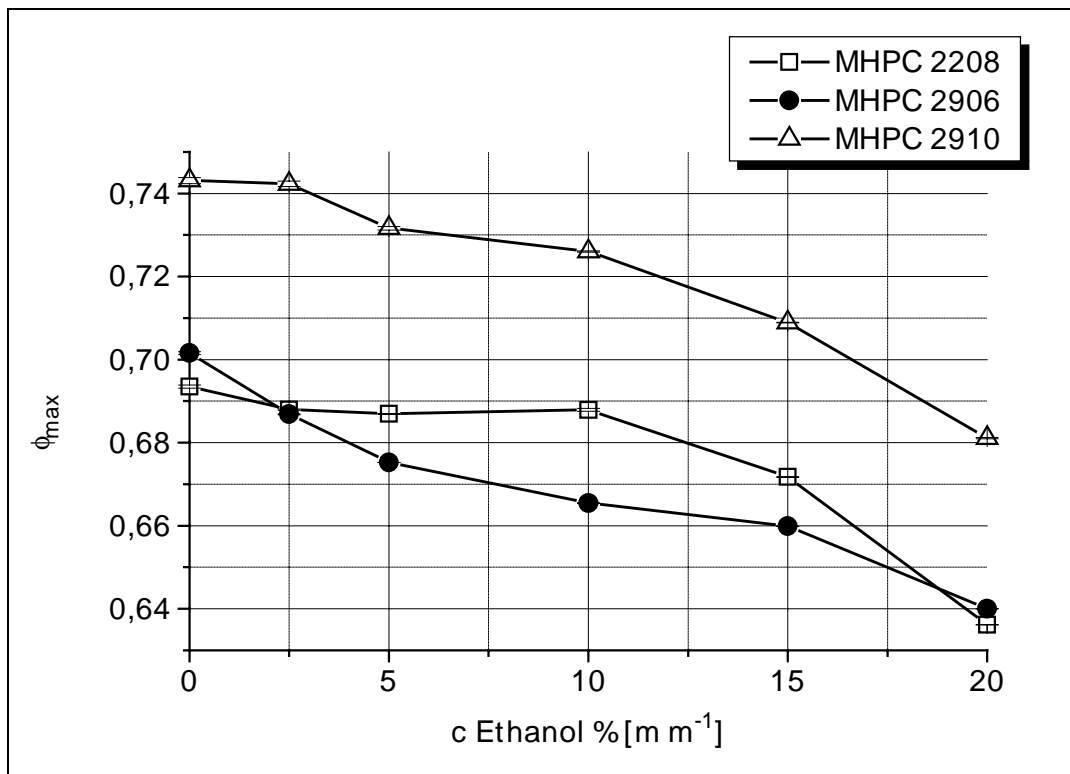
Abbildungen 3.4-2 a-c Anpassung der Ruhescherviskosität von MHPC Lösungen und Emulsionen an die vereinfachte Krieger-Dogherty Gleichung. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.

### 3 MHPC-Emulsionen

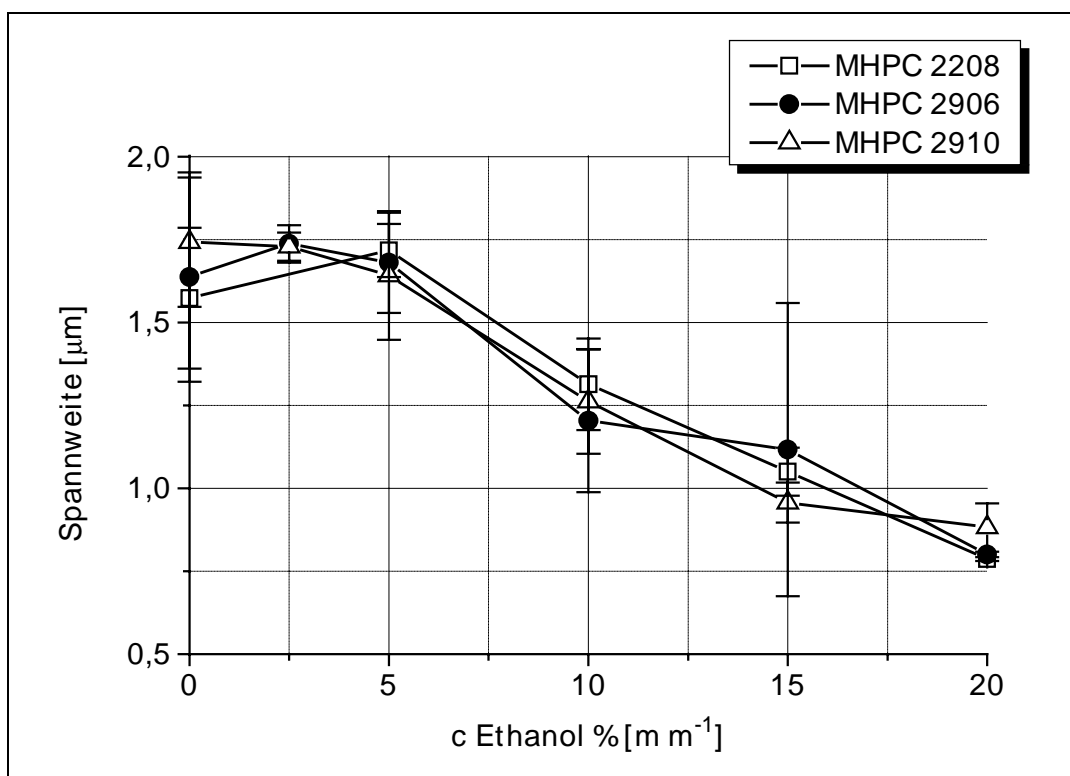
---

In Abbildung 3.4-3 a-b ist der Ethanoleinfluss auf das maximale Phasenvolumenverhältnis (a) sowie die laserdiffraktometrisch bestimmte Spannweite der Tropfengrößenverteilung (b) der Emulsionen dargestellt. Mit steigendem Ethanolgehalt der Emulsionen werden sowohl  $\phi_{\max}$  als auch die Spannweite der Tropfengrößenverteilungen reduziert.

Die viskosimetrisch bestimmte ethanolabhängige Abnahme von  $\phi_{\max}$  lässt sich durch gleichzeitige Abnahme der Spannweiten der Verteilungen erklären. Wird die Tropfengrößenverteilung enger, so können die Freiräume zwischen den Tropfen schlechter ausgefüllt werden und somit reduziert sich auch der  $\phi_{\max}$  Wert der Emulsionen. Der direkte Vergleich der Ergebnisse stützt die viskosimetrischen und laserdiffraktometrischen Untersuchungen.



a



b

Abbildung 3.4-3 a-b Einfluss von Ethanol auf das maximale Phasen-  
volumenverhältnis (a) und die Spannweite der Tropfengrößenverteilung (b) von  
MHPC-Emulsionen.

### 3 MHPC-Emulsionen

Aus dem mit den mit Hilfe der Krieger-Dougherty Gleichung extrapolierten maximalen Phasenvolumenverhältnis der Emulsionen lässt sich bei bekanntem mittleren Tropfendurchmesser die Dicke der MHPC-Adsorptionsschicht der dispersen Phase abschätzen [Tadros 1994]. Das effektive Phasenvolumenverhältnis, welches den Zuwachs des hydrodynamischen Tropfenvolumens durch das Volumen des Adsorbats angibt, errechnet sich folgendermaßen:

$$\phi_{eff} = \phi_{max} \cdot \left(1 - \eta_{rel}^{-[\eta] \cdot \phi_{max}}\right)$$

$\phi_{eff}$  effektives Phasenvolumenverhältnis

Aus dem bei der Herstellung der Emulsionen eingesetzten Ölmenge  $\phi$ , dem effektiven Phasenvolumenverhältnis und dem mittleren volumenbezogenen Tropfendurchmesser kann die Dicke der MHPC-Adsorptionsschicht bestimmt werden:

$$\delta = \frac{d}{2} \cdot \left( \left| \frac{\phi_{eff}}{\phi} \right|^{\frac{1}{3}} - 1 \right)$$

$\delta$  Dicke der MHPC-Adsorptionsschicht [ $\mu\text{m}$ ]

$d$  mittlerer volumenbezogener Tropfendurchmesser [ $\mu\text{m}$ ]

$\phi$  eingesetztes Phasenvolumenverhältnis

Tabelle 3.4-1 gibt die berechnete Dicke der Adsorptionsschichten ethanolhaltiger MHPC-Emulsionen an. Als mittlere Tropfendurchmesser wurden die laser-diffraktometrisch bestimmten D(3) 50 % Tropfendurchmesser der Emulsionen verwendet. Bei allen Emulsionen nimmt die Dicke der Adsorptionsschicht mit steigendem Phasenvolumenverhältnis bzw. Ethanolgehalt der wässrigen Phase deutlich ab. Betrachtet man nur den Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses, so nimmt die Dicke linear mit steigendem Phasenvolumenverhältnis ab. Emulsionen mit  $\phi = 0.6$  weisen im Vergleich zu den entsprechen Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  eine um durchschnittlich 88 % reduzierte Dicke der Adsorptionsschicht auf. Durch 20 prozentigen Ethanolzusatz werden die Schichtdicken im Vergleich zu den entsprechenden ethanolfreien Emulsionen im Mittel um 68 % reduziert. Für die Abhängigkeit der Dicke vom MHPC-Typ lässt sich folgende Reihe aufstellen: MHPC 2910 > MHPC 2208  $\cong$  MHPC 2906. Die Dicke der MHPC-Adsorptionsschicht wird prinzipiell durch das Wechselspiel der folgenden Faktoren beeinflusst:

- Polymerkonformation an der Grenzfläche bzw. in der Adsorptionsschicht.
- Grenzflächenaffinität und intermolekulare Polymerwechselwirkungen.
- Mittlerer Tropfenabstand.

### 3 MHPC-Emulsionen

Die Polymerkonformation an der Grenzfläche wird sowohl durch das Verhältnis der Polymerkonzentration der wässrigen Phase zur Größe der Grenzfläche [Myers, 1991] als auch durch das Verhältnis der adsorbierten „train“ Segmente zu den in die wässrige Phase ragenden „loop“ und „tail“ Segmenten der Polymere beeinflusst. Bei allen Emulsionen ist die MHPC-Konzentration in der wässrigen Phase konstant; mit steigendem Ölgehalt bzw. durch die ethanolabhängige Reduzierung der Tropfendurchmesser nimmt die Größe der Grenzfläche zu. Die Abnahme der Schichtdicke mit steigendem Öl- bzw. Ethanolgehalt kann durch die Abnahme der adsorbierten Menge MHPC erklärt werden. Dadurch ist eine Änderung der Polymerkonformation von pallisadenartig zu flach und gestreckt denkbar (vgl. Abbildung 1.2-1).

Weiterhin verringert sich mit zunehmenden Phasenvolumenverhältnis der mittlere Tropfenabstand, so dass es zu einer Interpenetration und / oder Komprimierung der Grenzflächenfilme kommen kann [Tadros, 1983].

Auffällig ist, dass die Adsorptionsschichtdicken wesentlich größer sind als die hydrodynamischen MHPC-Moleküldimensionen und die ellipsometrisch bestimmten MHPC-Oberflächenfilmdicken. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die MHPC-Adsorptionsschicht um die Öltropfen aus mehreren Molekülschichten (multilayer) besteht.

c EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]		0	5	10	15	20
MHPC	$\phi$	$\delta$ [μm]				
2208	0.2	0.723	0.518	0.460	0.415	0.305
	0.4	0.462	0.283	0.242	0.203	0.139
	0.6	0.125	0.058	0.045	0.031	0.005
2906	0.2	0.527	0.520	0.435	0.372	0.298
	0.4	0.420	0.258	0.235	0.194	0.150
	0.6	0.130	0.056	0.040	0.031	0.019
2910	0.2	0.917	0.633	0.514	0.426	0.352
	0.4	0.485	0.304	0.286	0.226	0.187
	0.6	0.130	0.094	0.085	0.060	0.041

Tabelle 3.4-1 Dicke der MHPC-Adsorptionsschichten ethanolhaltiger Emulsionen

#### 3.4.2 Viskoelastische Eigenschaften

Die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen wurden mit Hilfe von isothermen und temperaturabhängigen Oszillationsmessungen untersucht.

Die wichtigsten Parameter, die sich aus den Schwingungsmessungen ergeben, sind die komplexe Viskosität und der Phasenwinkel sowie die Speicher- und



### 3 MHPC-Emulsionen

---

Verlustmodule der Proben. Das Speichermodul  $G'$  ist ein Maß für die elastischen Anteile der Probe, während das Verlustmodul  $G''$  die viskosen Anteile beschreibt. Der Phasenwinkel  $\delta$  definiert das Verhältnis von viskosen und elastischen Anteilen. Die aus Speicher- und Verlustmodulen abgeleitete komplexe Viskosität  $\eta^*$  entspricht dem Zahlenwert der Viskosität aus Schermessungen, wenn die Messungen bei gleicher Kreisfrequenz bzw. Schergeschwindigkeit durchgeführt werden. [Cox, Merz, 1958].

#### 3.4.2.1 Linear-viskoelastischer Bereich

Aussagekräftige und vergleichbare Oszillationsmessungen sind nur im linear-viskoelastischen (LVE-) Bereich der Proben möglich, in dem es zu keinem irreversiblen Abbau von Strukturen kommt. Der LVE-Bereich ist durch einen konstanten Verlauf von  $G'$ ,  $G''$ ,  $\delta$  oder  $\eta^*$  in Abhängigkeit der Schubspannung gekennzeichnet.

Um den LVE-Bereich zu bestimmen, wurden Messungen bei konstanter Oszillationsfrequenz und variabler Schubspannung durchgeführt. Die Grenze des linear-viskoelastischen Bereiches ist dabei die Schubspannung, bei der  $G'$ ,  $G''$ ,  $\delta$  oder  $\eta^*$  von ihrem konstanten Plateauwerten abweichen. Oberhalb dieser Grenze kann davon ausgegangen werden, dass es zu einem irreversiblen Strukturabbau innerhalb der Probe gekommen ist. In Abbildung 3.4-4 ist am Beispiel von ethanolfreien MHPC 2208 Emulsionen mit unterschiedlichen Phasenvolumenverhältnissen der schubspannungsabhängige Verlauf der komplexen Viskosität aufgetragen. Die Grenze des linear-viskoelastischen Bereiches wird mit steigendem Phasenvolumenverhältnis bzw. Ethanolgehalt zu größeren Schubspannungen verschoben.

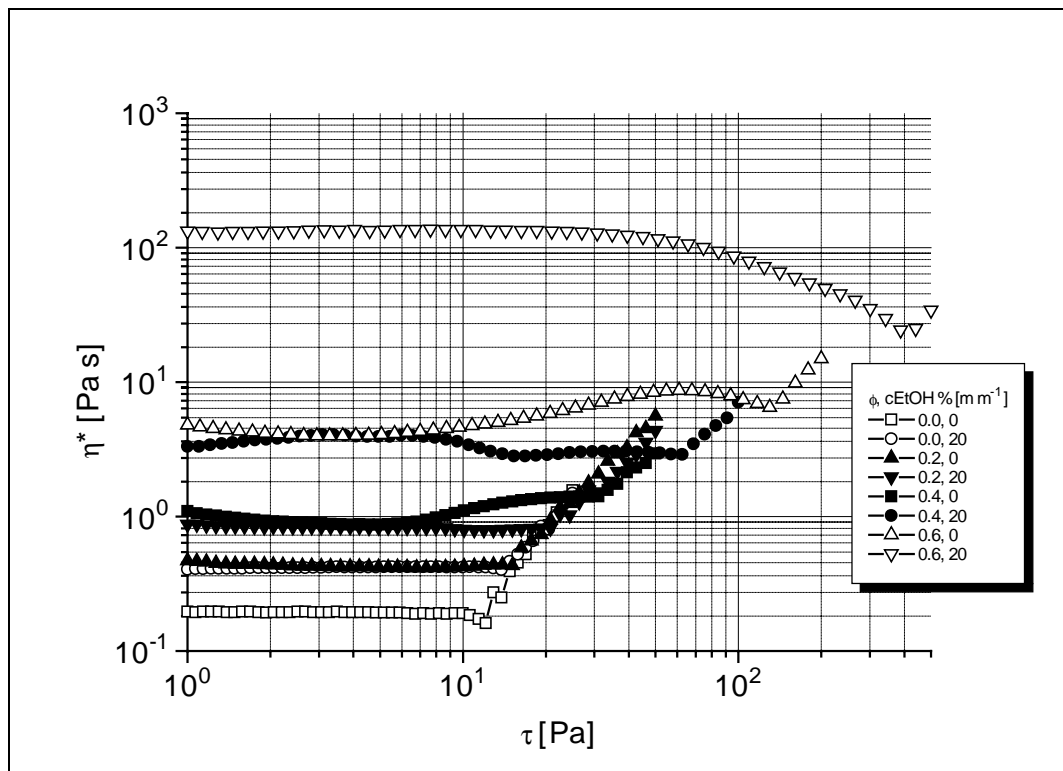


Abbildung 3.4-4 Einfluss der Schubspannung auf die komplexe Viskosität von MHPC 2208 Lösungen und Emulsionen mit unterschiedlichem Ethanolgehalt und Phasenvolumenverhältnis.

In Abbildung 3.4-5 ist am Beispiel ethanolfreien und 20 % ethanolhaltigen MHPC-Lösungen und Emulsionen der Einfluss des MHPC-Substitutionstyps und der des Phasenvolumenverhältnis auf die Grenze des LVE-Bereiches dargestellt. Als Parameter wurde die kritische Schubspannung  $\tau_{\text{krit}}$  aufgetragen, bei der die komplexe Viskosität vom linearen Verhalten abweicht. Die Schubspannungsgrenze des LVE-Bereiches und damit die Energie, die zum Strukturabbau notwendig ist, wird mit steigendem Phasenvolumenverhältnis der Emulsionen und Ethanolgehalt der wässrigen Phasen erhöht. Bei MHPC 2208 Emulsionen ist im Vergleich zu den entsprechenden MHPC 2906 und MHPC 2910 Emulsionen die Grenze des LVE zu höheren Werten verschoben.

### 3 MHPC-Emulsionen

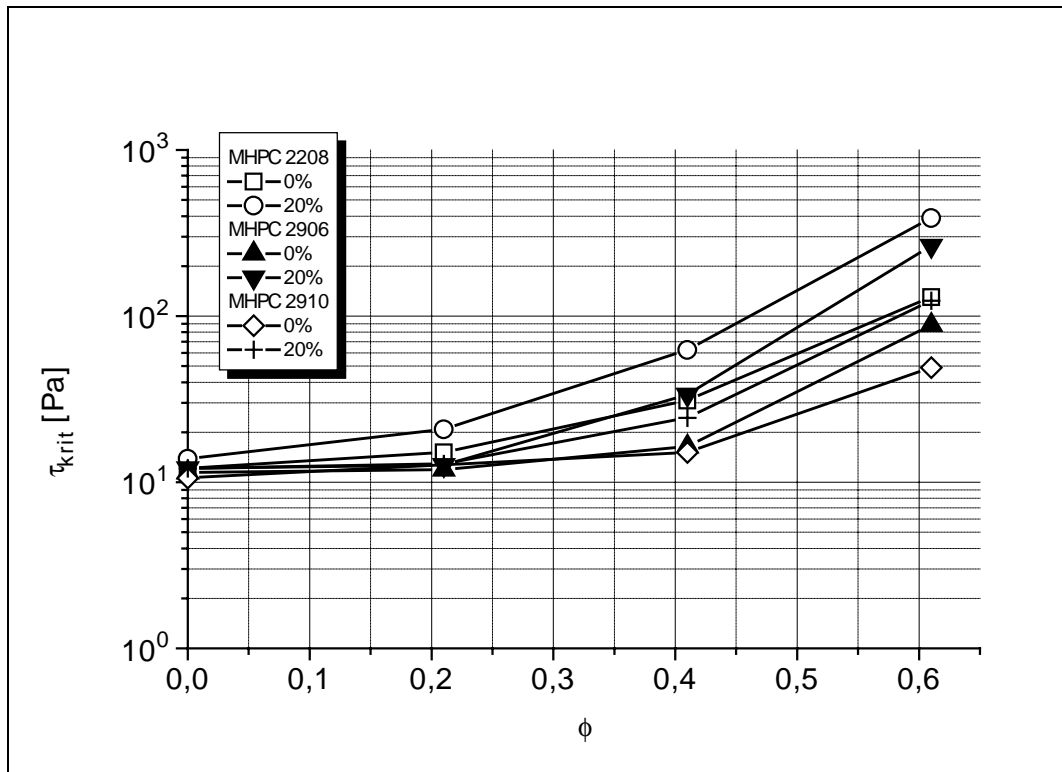
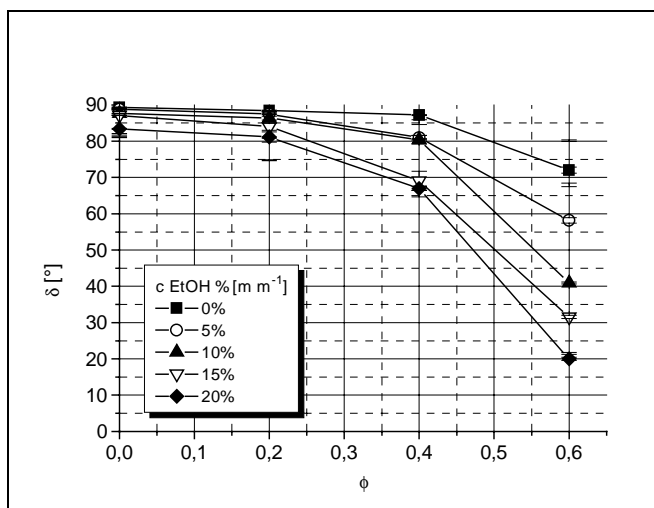


Abbildung 3.4-5 Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses auf die Schubspannungsgrenze des linear-viskoelastischen Bereiches von ethanolfreien und 20 % ethanolhaltigen MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Lösungen und Emulsionen.

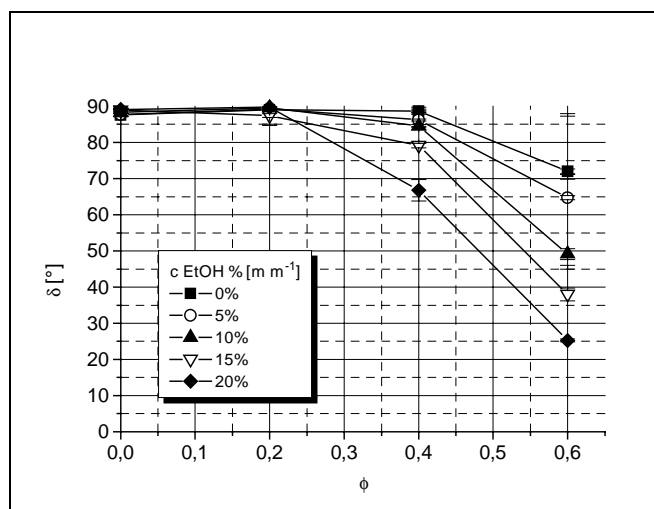
#### 3.4.2.2 Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis

Im folgenden wird der Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen untersucht. Die Messungen wurden alle im LVE-Bereich bei einer Oszillationsfrequenz von 1 Hz und einer Schubspannung von 5 Pa durchgeführt. Als Parameter für die viskoelastischen Eigenschaften der Proben wurde der Phasenwinkel gewählt.

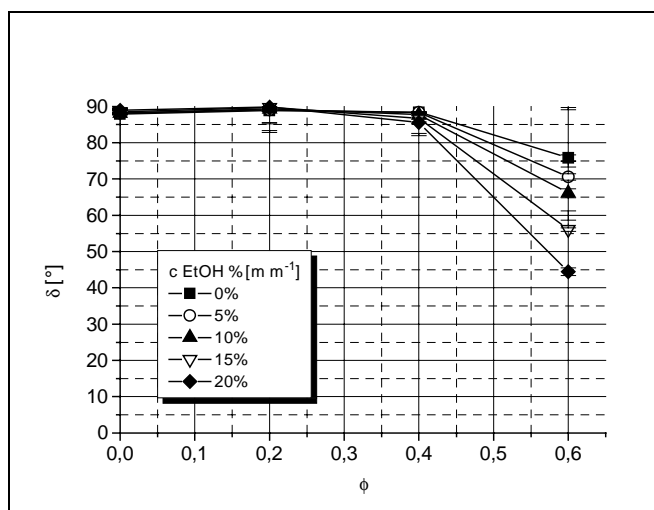
Die Abbildungen 3.4-6 a-c zeigen den Einfluss von Phasenvolumenverhältnis und Ethanolgehalt der wässrigen Phase auf den Phasenwinkel von MHPC 2208 (a), MHPC 2906 (b) und MHPC 2910 (c) Lösungen und Emulsionen. Der Phasenwinkel wird mit steigendem Öl- bzw. Ethanolgehalt zu niedrigeren Werten verschoben. Der Phasenwinkel aller MHPC-Lösungen und Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  liegt zwischen  $90^\circ$  und  $80^\circ$  und deutet damit auf überwiegend viskose Strukturanteile innerhalb der Proben hin. MHPC 2208 bzw. MHPC 2906 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.6 und Ethanolgehalt der wässrigen Phase von 10, 15, 20 % bzw. 15 und 20 % zeigen Phasenwinkel  $< 45^\circ$ , d.h. es überwiegen elastische Eigenschaften.



a



b



c

Abbildung 3.4-6 a-c Einfluss von Phasenvolumenverhältnis und Ethanolgehalt der wässrigen Phase auf die Phasenwinkel von MHPC Lösungen und Emulsionen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.

### 3 MHPC-Emulsionen

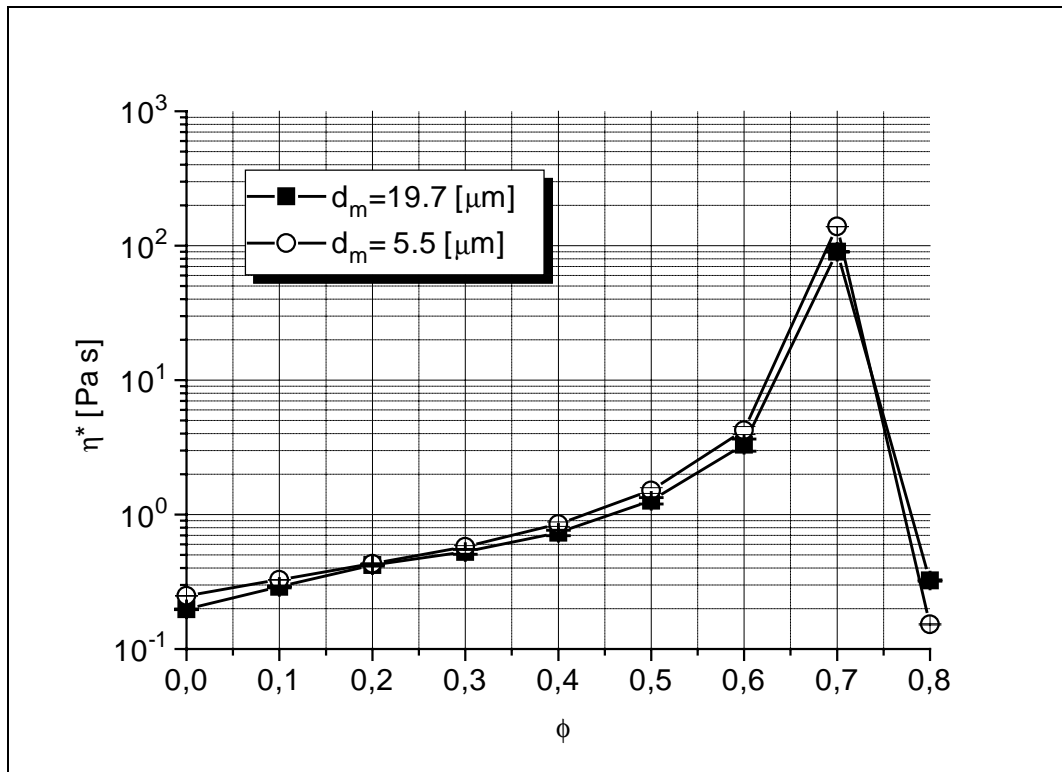
---

#### 3.4.2.3 Einfluss der Tropfengrößen

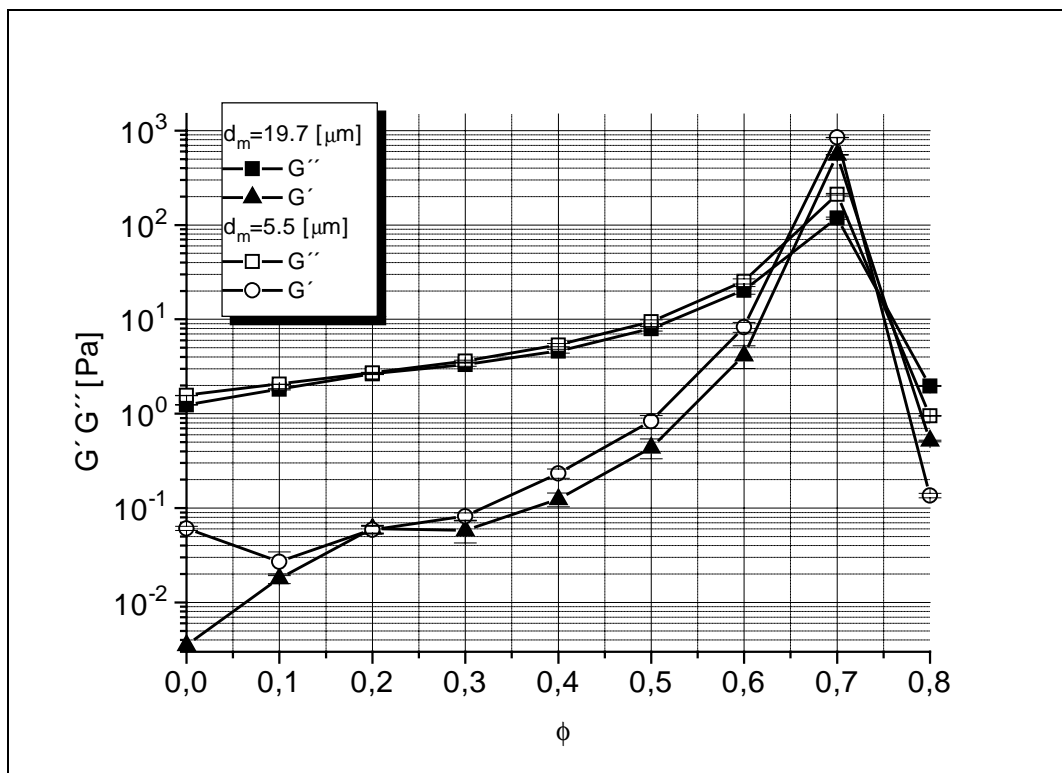
Die rheologischen Eigenschaften einer Emulsion werden durch die Tropfengrößen beeinflusst, wenn die Tropfen der dispersen Phase untereinander deutliche Wechselwirkungen zeigen. Emulsionen, die dem „soft sphere model“ folgen, zeigen mit abnehmenden Tropfengrößen einen Anstieg der Viskosität. Dieser Effekt ist bei einem hohem Innenphasenanteil besonders deutlich ausgeprägt [Pal, 1996]. Die Tropfendurchmesser beeinflussen die rheologischen Eigenschaften hingegen nicht, wenn die Tropfen der dispersen Phase keine Wechselwirkungen untereinander aufweisen („hard sphere model“).

Der Einfluss der Tropfengrößen auf die visko-elastischen Eigenschaften wurde am Beispiel von ethanolfreien MHPC 2208 Emulsionen mit unterschiedlichen Phasenvolumenverhältnissen untersucht. Die mittleren Tropfendurchmesser der Emulsionen wurden laserdiffraktometrisch bestimmt. Sie betragen für die grob- bzw. feindispersen 19.7 bzw. 5.5  $\mu\text{m}$  (vgl. Kapitel 3.3.3). Die Abbildungen 3.4-7 a-b zeigen den Einfluss des Phasenvolumenverhältnis auf die komplexen Viskositäten (a) und die Speicher- bzw. Verlustmodule (b) der grob- und feindispersen Emulsionen. Die Emulsionen zeigen in Abhängigkeit der Tropfengrößen sowohl bei den komplexen Viskositäten als auch bei den Speicher- und Verlustmodulen keine deutlichen Unterschiede. Die visko-elastischen Eigenschaften werden ausschließlich durch den Ölgehalt der Emulsion bestimmt. Bei Phasenvolumina zwischen 0.6 und 0.7 findet ein Übergang von überwiegend viskosem zu elastischem Verhalten statt. Die Emulsionen mit 70 % Ölanteil weisen makroskopisch eine gelartige, halbfeste Konsistenz auf, während die übrigen Emulsionen als viskose, gießfähige Zubereitungen beschrieben werden können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an Emulsionen mit unterschiedlichen Tropfengrößen liefern einen weiteren Hinweis, dass MHPC-Emulsionen mit dem „hard sphere model“ als Dispersionen harter, wechselwirkungsfreier Kugeln beschrieben werden können.



a



b

Abbildung 3.4-7 Einfluss des Phasenvolumenverhältnis auf die komplexe Viskosität (a) und die Speicher- und Verlustmodule (b) von grob- und feindispersen MHPC 2208 Emulsionen

### 3 MHPC-Emulsionen

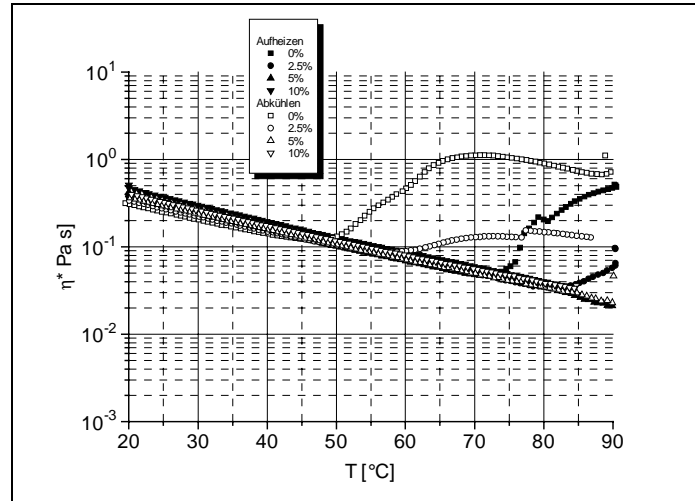
---

#### 3.4.2.4 Thermogelierung

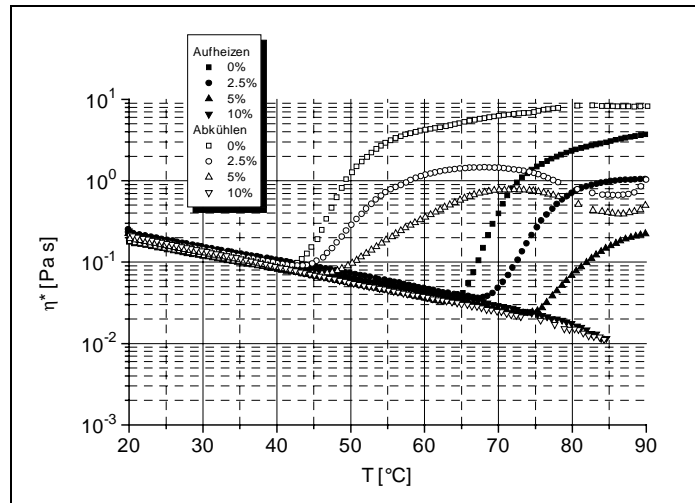
Der Einfluss von MHPC-Typ, Phasenvolumenverhältnis und Ethanolgehalt auf die Thermogelierung der Emulsionen wurde analog zu den Messungen der entsprechenden MHPC-Lösungen mit Hilfe von temperaturabhängigen Oszillationmessungen verfolgt.

In Abbildung 3.4-8 a-c ist der Verlauf der komplexen Viskosität in Abhängigkeit von der Temperatur am Beispiel von ethanolhaltigen MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  dargestellt. Die Viskositäts-Temperatur-Kurven der Emulsionen zeigen prinzipiell den gleichen Verlauf wie die Hysteresekurven der entsprechenden Polymerlösungen (vgl. Kapitel 2.5.4). Da die komplexen Viskositäten zu Beginn und am Ende der Messungen nahezu identisch sind, kann von einer vollständigen Reversibilität der Thermogelierung ausgegangen werden. Beim Aufheizen nimmt die komplexe Viskosität zunächst in Abhängigkeit der Temperatur entsprechend der Arrhenius-Beziehung exponentiell ab. Im Bereich der Thermogelierungstemperaturen ändern sich die rheologischen Eigenschaften der Emulsionen sprunghaft: MHPC 2208 und MHPC 2906 Emulsionen zeigen einen deutlichen Anstieg der komplexen Viskosität. Die komplexe Viskosität der MHPC 2910 Emulsionen hingegen bricht im Bereich der Thermogelierungstemperaturen zusammen. Mit steigendem Ethanolgehalt werden die Thermogelierungstemperaturen erhöht. Emulsionen mit 10 % Ethanol zeigen keine Thermogelierung.

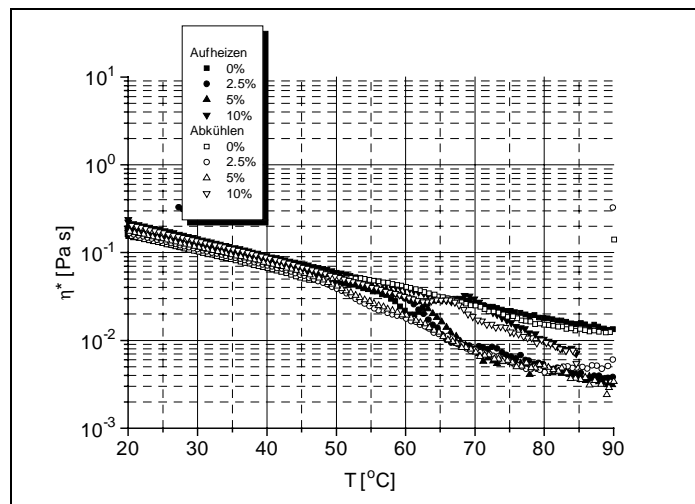
### 3 MHPC-Emulsionen



a



b



c

Abbildung 3.4-8 Temperatureinfluss auf die komplexe Viskosität von ethanolhaltigen MHPC-Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.



### 3 MHPC-Emulsionen

In Abbildung 3.4-9 ist am Beispiel von ethanolfreien MHPC 2208 Lösungen und Emulsionen der Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses auf die Thermogelierung dargestellt. Die Temperatur-Viskositätskurven von MHPC Lösungen und Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  bzw.  $\phi = 0.4$  zeigen im Zeitraum der Messung eine vollständig reversible Thermogelierung. Nach dem Abkühlen erreicht die komplexe Viskosität wieder ihren Ausgangswert. Keine im Zeitraum der Messung vollständig reversible Thermogelierung zeigen MHPC-Emulsionen mit  $\phi = 0.6$ . Hier liegt die komplexe Viskosität nach dem Abkühlen bei höheren Zahlenwerten. Makroskopisch zeigen dabei insbesondere ethanolhaltige Emulsionen mit  $\phi = 0.6$  inhomogene, gelartige Bereiche.

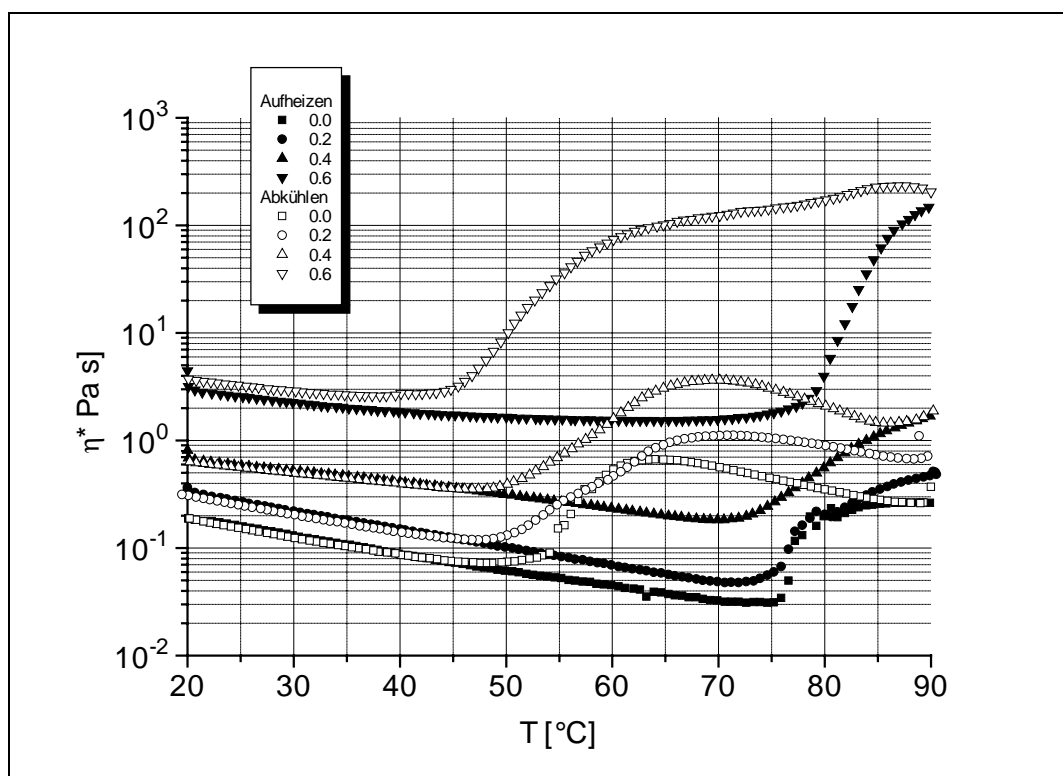


Abbildung 3.4-9 Temperatureinfluss auf die komplexe Viskosität von ethanolfreien MHPC 2208-Lösungen und Emulsionen mit unterschiedlichen Phasenvolumenverhältnissen.

In Tabelle 3.4-2 ist der Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses ethanolhaltiger MHPC Emulsionen auf die Thermogelierungstemperaturen  $T_{\text{gel}}$  dargestellt.

Die Thermogelierungstemperaturen werden mit steigendem Ethanolgehalt bei konstanten Phasenvolumenverhältnis erhöht. Mit steigendem Phasenvolumenverhältnis bei konstanten Ethanolgehalt werden die Thermogelierungstemperaturen tendenziell zu höheren Werten verschoben. Die ethanolabhängige Zunahme von  $T_{\text{gel}}$  lässt sich durch eine erhöhte Solvatisierung der Polymere und damit durch eine Abnahme der Polymerwechselwirkungen erklären (vgl. Kapitel 2.3.2). Als Ursache phasenvolumenabhängiger Zunahme von  $T_{\text{gel}}$  kann eine Verringerung der Polymer-

### 3 MHPC-Emulsionen

konzentration in der wässrigen Phase angenommen werden. Da die Grenzfläche und somit auch die Menge an adsorbierten Polymer mit steigendem Ölgehalt zunimmt, kommt es zu einer Abnahme der MHPC-Konzentration in der wässrigen Phase. Die Thermogelierung erfolgt bei entsprechend höheren Temperaturen (vgl Kapitel 2.5.4).

c EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	2.5	5	10
	T <sub>gel</sub> [°C]			
φ	MHPC 2208			
0	76	86	(-)	(-)
0.2	74	84	(-)	(-)
0.4	72	81	(-)	(-)
0.6	76	82	(-)	(-)
	MHPC 2906			
0	64	72	79	(-)
0.2	65	68	75	(-)
0.4	65	68	75	(-)
0.6	68	78	80	(-)
	MHPC 2910			
0	56	57	58	61
0.2	56	58	60	63
0.4	62	63	66	70
0.6	64	66	72	75

*Tabelle 3.4-2 Thermogelierungstemperaturen von ethanolhaltigen MHPC Lösungen und Emulsionen in Abhängigkeit vom Phasenvolumenverhältnis. (-): Thermogelierungstemperatur nicht bestimmbar.*

### 3.5 Stabilität

Ein wichtiger Faktor, der die Qualität einer Emulsion bestimmt ist eine ausreichende Lagerstabilität. Um die Stabilität von MHPC Emulsionen zu überprüfen, wurden Emulsionsproben nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturbedingungen eingelagert. Bei Bewertung der Stabilität standen die makroskopische Beurteilung und mikroskopische bzw. laserdiffraktometrische Tropfengrößenanalytik im Vordergrund.

### 3 MHPC-Emulsionen

---

#### 3.5.1 Lagerung unter isothermen Bedingungen

##### 3.5.1.1 Ethanolhaltige Emulsionen

Tabelle 3.5-1 fasst den Einfluss von MHPC-Typ, Ethanolgehalt der wässrigen Phase und Phasenvolumenverhältnis auf die makroskopisch beurteilte Stabilität der Emulsionen während 12-monatiger Lagerung bei 20°C zusammen.

Mit Ausnahme der ethanolfreien MHPC 2910 Emulsion mit  $\phi = 0.2$ , welche nach neunmonatiger Lagerung eine redispergierbare Rahmschicht aufweist, können alle Emulsionen mit einem Ethanolgehalt der wässrigen Phase bis zu 20 % nach makroskopischer Beurteilung als lagerstabil bezeichnet werden. Koaleszenz ist bei keiner dieser Emulsionen zu beobachten. MHPC 2906 Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  und 30%igen Ethanolgehalt der wässrigen Phase trennen sich nach sechsmonatiger Lagerzeit. MHPC 2910 Emulsionen, die 30 % Ethanol in der wässrigen Phase enthalten, zeigen nach der Herstellung völlige Phasentrennung ( $\phi = 0.2$  und 0.4) bzw. Abscheidung eines Ölfilms ( $\phi = 0.6$ ). Alle Emulsionen mit 40 %igen Ethanolgehalt zeigen schon während der Herstellung Phasentrennung.

Die Untersuchungen zeigen, dass MHPC-Emulsionen einen 20%igen Ethanolzusatz zur wässrigen Phase tolerieren. Während der 12-monatigen Lagerung bei 20 °C treten keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen auf, welche die Qualität der Emulsionen mindern. Irreversible Veränderungen, wie Koaleszenz bzw. Phasentrennung sind erst bei einem Ethanolgehalt der wässrigen Phase > 20 % zu beobachten. Oberhalb dieser Ethanolkonzentration weisen MHPC 2910 Emulsionen die geringste Lagerstabilität auf.

### 3 MHPC-Emulsionen

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	2.5	5	10	15	20	30	40
$\phi$	MHPC 2208							
0.2	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
0.4	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
0.6	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
$\phi$	MHPC 2906							
0.2	-	-	-	-	-	-	P (6m)	P (h)
0.4	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
0.6	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
$\phi$	MHPC 2910							
0.2	R (9m)	-	-	-	-	-	P (h)	P (h)
0.4	-	-	-	-	-	-	P (h)	P (h)
0.6	-	-	-	-	-	-	Ö (h)	P (h)

*Tabelle 3.5-1 Einfluss des MHPC-Typs, des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase und des Phasenvolumenverhältnis auf die Stabilität der Emulsionen. Lagerung in 200 ml Braunglasflaschen. -: keine Veränderung, R: Rahmschicht, Ö: Ölfilm, P: Phasentrennung, h: nach der Herstellung, d: Tag, w: Woche, m: Monat.*

#### 3.5.1.2 Einfluss des Dispersitätsgrades

Tabelle 3.5-2 fasst den Einfluss der Tropfendurchmesser und des Ölgehaltes auf die makroskopisch beurteilte Stabilität von MHPC 2208 Emulsionen während 12-monatiger Lagerung bei 20°C zusammen.

Grobdisperse Emulsionen mit mittleren D(3) 50 % Tropfendurchmessern von 19.7 µm rahmen in Abhängigkeit vom Ölgehalt unterschiedlich schnell auf. Feindisperse Emulsionen, deren mittlere D(3) 50 % Tropfendurchmessern einen Wert von 5.5 µm aufweisen, zeigen, mit Ausnahme der Emulsion mit  $\phi = 0.1$ , kein Aufrahmen. Alle aufgerahmten Emulsionen lassen sich durch 10-maliges Umschütteln vollständig redispersieren. Irreversible Veränderungen, wie Koaleszenz bzw. Phasentrennung sind nach 12-monatiger Lagerung bei keiner dieser Emulsionen zu beobachten.

Die Aufrahmggeschwindigkeit wird sowohl durch die Tropfengröße als auch durch den Ölgehalt der Emulsionen beeinflusst. Mit steigendem Ölanteil wird die Aufrahmggeschwindigkeit sowohl der grobdispersen als auch der feindispersen Emulsionen verlangsamt. Als Ursache hierfür muss die, von der Tropfengröße unabhängige, Viskositätserhöhung diskutiert werden. Die unterschiedlichen Aufrahm-

### 3 MHPC-Emulsionen

geschwindigkeiten bei gleichem Ölgehalt können durch die verschiedenen Tropfengrößen erklärt werden. Mit zunehmenden Tropfengrößen steigt auch die Aufrahmggeschwindigkeit.

Die Beobachtungen ergeben, dass keine der Emulsionen im Rahmen der 12-monatigen Lagerung bei 20 °C irreversible und damit stark qualitätsmindernde Veränderungen aufweist.

$\phi$	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
mittlerer D(3) 50 % 19.7 $\mu\text{m}$	R (1w)	R (2w)	R (3w)	R (4w)	R (6w)	R (8w)	-
mittlerer D(3) 50 % 5.5 $\mu\text{m}$	R (6m)	-	-	-	-	-	-

*Tabelle 3.5-2 Einfluss des Phasenvolumenverhältnis auf die Stabilität von grob- und feindispersen MHPC 2208 Emulsionen. Lagerung in 200 ml Braunglasflaschen. -: keine Veränderung, R: Rahmschicht, Ö: Ölfilm, P: Phasentrennung, h: nach der Herstellung, d: Tag, w: Woche, m: Monat*

#### 3.5.2 Lagerung zwischen -5°C und 40°C im periodischen Wechsel

Zusätzlich zur Lagerung bei 20 °C wurden die Emulsionen zwischen -5°C und 40°C in einem 12-stündigen, periodischen Wechsel gelagert. Bei diesem Stresstest werden die Proben sowohl einer erhöhten Wärme- als auch Kältebelastung ausgesetzt. Ziel der Untersuchungen ist es, Instabilitätsvorgänge zu beschleunigen und frühzeitig zu erkennen. Die Stabilität der Emulsionen wurde makroskopisch und durch laserdiffraktometische bzw. mikroskopische Bestimmung der Tropfengrößen beurteilt.

Tabelle 3.5-3 gibt eine Übersicht über den Zeitpunkt des Auftretens von makroskopisch erkennbaren Instabilitätserscheinungen während der insgesamt sechsmonatigen Lagerung. Alle MHPC 2910 Emulsionen scheiden nach wenigen Wochen einen Ölfilm ab. Die Menge an abgeschiedenen Öl nimmt mit steigendem Phasenvolumenverhältnis der Emulsionen zu. Die Bildung einer redispergierbaren Rahmschicht tritt bei allen ethanolfreien Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 auf. Der MHPC-Typ beeinflusst das Aufrahmen nicht. Das Aufrahmen der Emulsionen wird einerseits durch Ethanolzusatz und andererseits durch eine Erhöhung des Ölgehaltes verhindert. Keine der Emulsionen zeigte während der 6 monatigen Lagerung eine Phasentrennung.

MHPC 2910 Emulsionen weisen insgesamt die geringste Lagerstabilität auf. Das Aufrahmen wird hauptsächlich durch die Dichtedifferenz zwischen wässriger und disperser Phase, durch die Tropfendurchmesser und durch die Viskosität der Außenphase beeinflusst. Durch den ethanolabhängigen Dichteangleich der

### 3 MHPC-Emulsionen

Emulsionsphasen und die gleichzeitige Verringerung der Tropfendurchmesser wird daher, wie erwartet, die Aufrahmggeschwindigkeit mit steigendem Ethanolgehalt der wässrigen Phase verlangsamt. Eine weitere Ursache für die Verringerung der Aufrahmggeschwindigkeit liegt in der Viskositätserhöhung der Emulsionen sowohl in Abhängigkeit vom Ölgehalt als auch vom Ethanolgehalt.

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	10	20
$\phi$	MHPC 2208			
0.2	R (10w)	-	-	-
0.4	-	-	-	-
0.6	-	-	-	-
$\phi$	MHPC 2906			
0.2	R (10w)	R (21w)	-	-
0.4	-	-	-	-
0.6	-	-	-	-
$\phi$	MHPC 2910			
0.2	Ö (2w), R (11w)	Ö (3w), R (21w)	Ö (5w)	Ö (5w)
0.4	Ö (2w)	Ö (3w)	Ö (4w)	Ö (4w)
0.6	Ö (2w)	Ö (3w)	Ö (3w)	Ö (3w)

*Tabelle 3.5-3 Einfluss des MHPC-Typs, des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase und des Phasenvolumenverhältnis auf die Stabilität der Emulsionen. Lagerung in 20 ml Injektionsflaschen. -: keine Veränderung, R: Rahmschicht, Ö: Ölfilm, P: Phasentrennung, h: nach der Herstellung, d: Tag, w: Woche, m: Monat*

Die Lagerstabilität der Emulsionen wurde weiterhin durch laserdiffraktometrische und mikroskopische Tropfengrößenbestimmung beurteilt.

Die Abbildungen 3.5-1 a-c, 3.5-2 a-c, und 3.5-3 a-c zeigen den Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Veränderung der D(3) 90 % Tropfendurchmesser. Der D(3) 90 %<sub>rel</sub> ist der Quotient aus D(3) 90 % nach Lagerung und D(3) 90 % nach Herstellung.

Nach einmonatiger Lagerung sind im Rahmen der Messgenauigkeit nur geringfügige Änderungen der relativen Tropfendurchmesser erkennbar. Nach dreimonatiger Lagerung zeigen ethanolfreie MHPC 2910 Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  eine Zunahme des D(3) 90 % Tropfendurchmesser um den Faktor 2.9. Nach sechsmonatiger Lagerung ist bei dieser Emulsion eine weitere Zunahme des D(3) 90 % um den Faktor von 3.6 festzustellen. Zusätzlich zeigt die entsprechende 5 % ethanolhaltige Emulsion eine Zunahme des D(3) 90 % um den Faktor 3.1. Auffallend ist, dass der makroskopisch erkennbare Ölfilm der MHPC 2910 Emulsionen die laserdiffraktometrisch bestimmten Tropfengrößen nicht oder nur geringfügig beeinflusst.

### 3 MHPC-Emulsionen

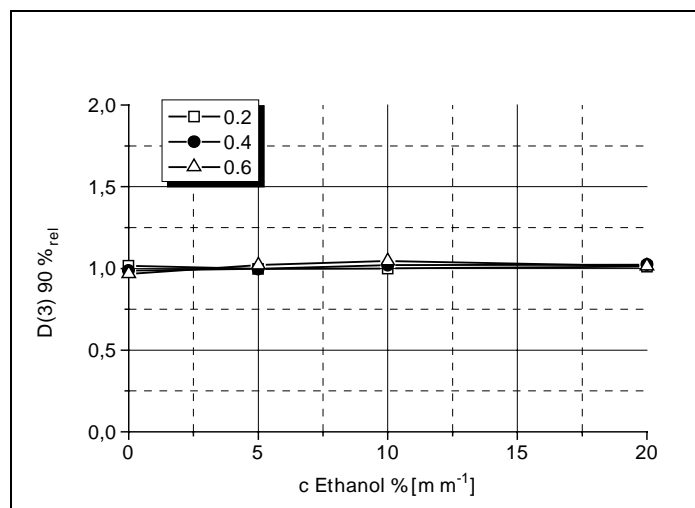
---

Die lichtmikroskopische Untersuchung nach einem Monat zeigt vor allem bei ethanolfreien MHPC 2910 Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  vereinzelt größere Tropfen ( $d > 20 \mu\text{m}$ ). Ein ähnliches Bild ergibt sich nach dreimonatiger Lagerung: Mit Ausnahme der MHPC 2910 Emulsion mit  $\phi = 0.2$  zeigt keine der Emulsionen eine deutliche Zunahme der Tropfendurchmesser ( $d > 20 \mu\text{m}$ ). Nach sechsmonatiger Lagerung ist bei den ethanolfreien MHPC 2906 und MHPC 2910 sowie bei 5 % ethanolhaltigen MHPC 2910 Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % eine deutliche Zunahme der Tropfendurchmesser ( $d > 20 \mu\text{m}$ ) erkennbar. Die Abbildungen 3.5-4 a-f zeigen exemplarisch lichtmikroskopische Aufnahmen von ethanolfreien MHPC-Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % nach der Herstellung (a-c) und nach sechsmonatiger Lagerung (d-f).

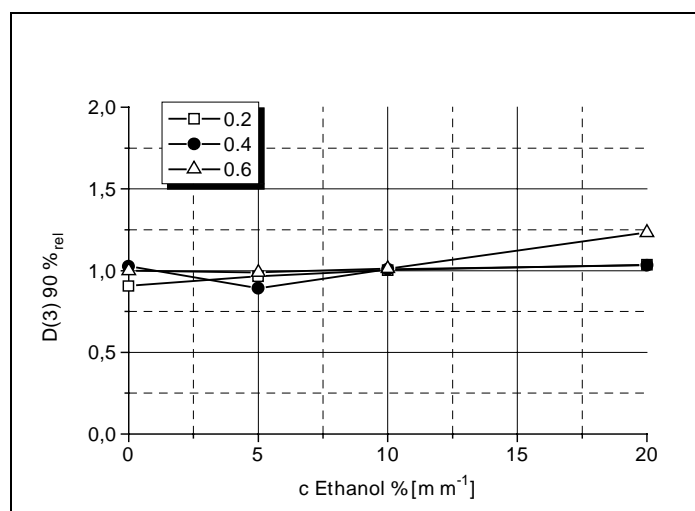
Aus den Ergebnissen des „Schaukeltestes“ lassen sich bezüglich der Stabilität folgende Schlüsse ziehen:

- Die Lagerstabilität der Emulsionen zwischen  $-5^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$  wird hauptsächlich durch den MHPC-Typ beeinflusst. Alle MHPC 2910 Emulsionen scheiden aufgrund von Tropfenkoaleszenz einen Ölfilm ab und zeigen somit die geringste Lagerstabilität.
- Die Aufrahmstabilität der Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % wird durch Ethanolzusatz erhöht. Alle Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.4 und 0.6 sind aufrahmstabil.
- Unter makroskopischen Gesichtspunkten sind alle MHPC 2208 und MHPC 2906 Emulsionen über einen Zeitraum von sechs Monaten lagerstabil.

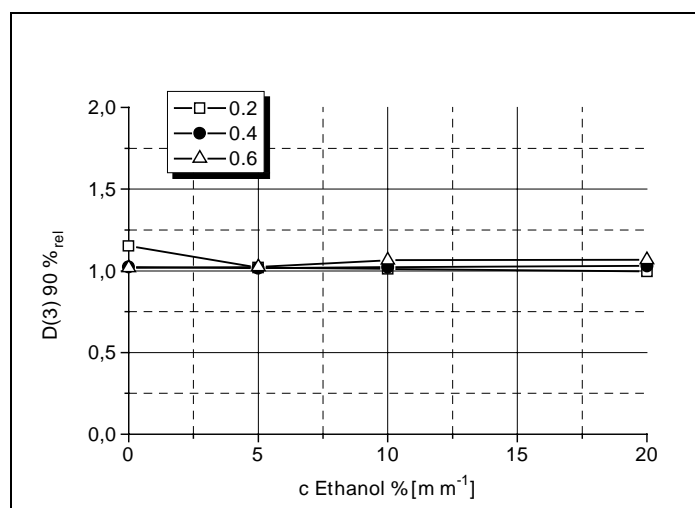
### 3 MHPC-Emulsionen



a



b

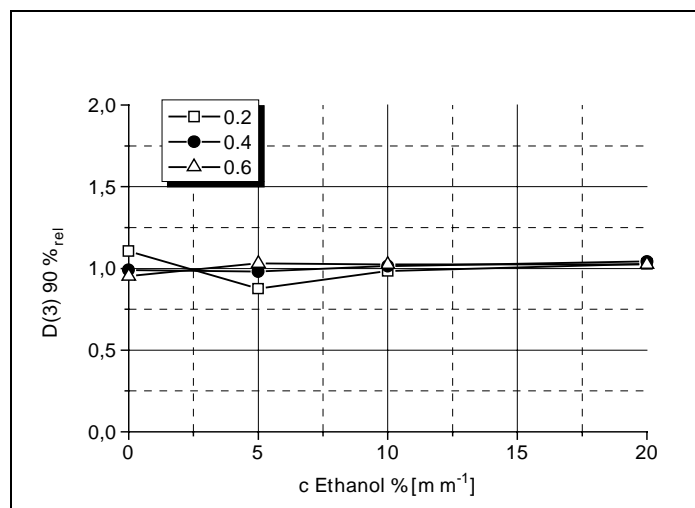


c

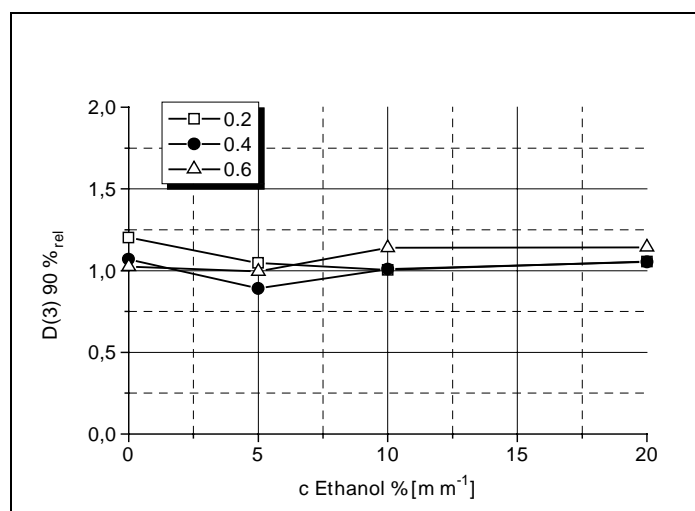
Abbildungen 3.5-1 a-c Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des  $D(3) 90 \%$  der Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Lagerung: 1 Monat.



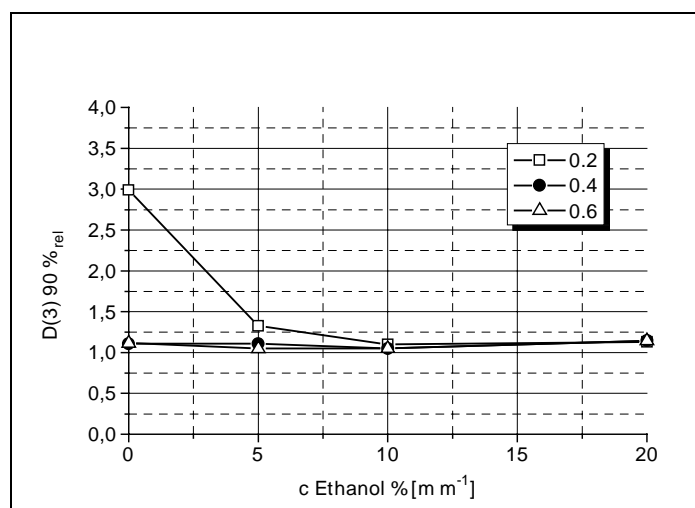
### 3 MHPC-Emulsionen



a

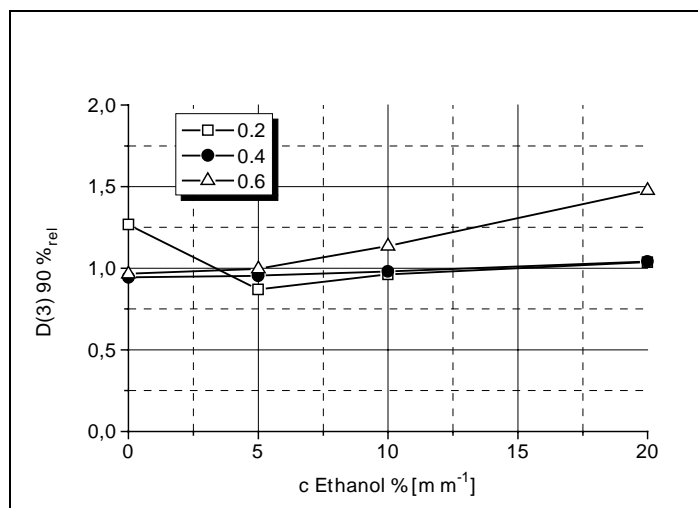


b

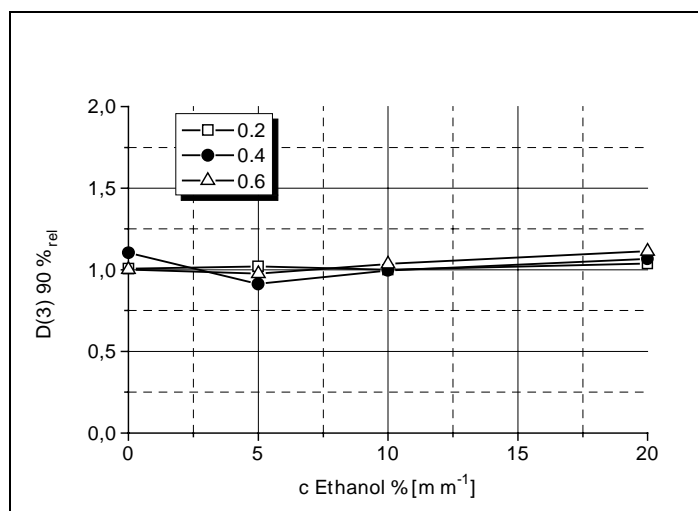


c

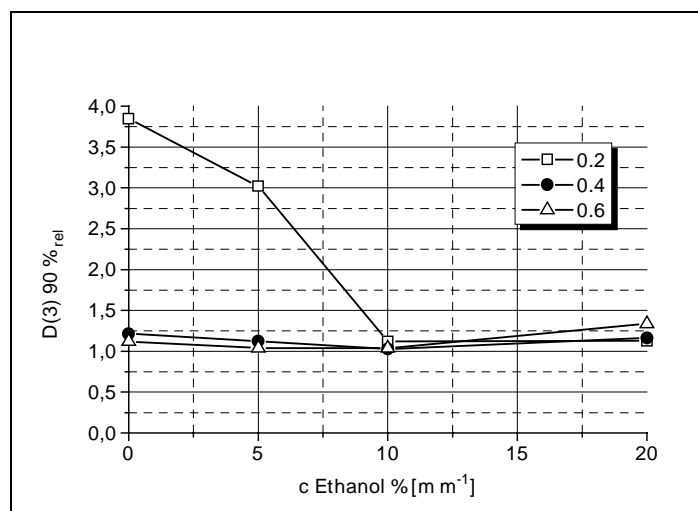
Abbildungen 3.5-2 a-c Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des  $D(3) 90\%$  der Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Lagerung: 3 Monate.



a



b



c

Abbildungen 3.5-3 a-c Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des  $D(3) 90\%$  der Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Lagerung: 6 Monate.

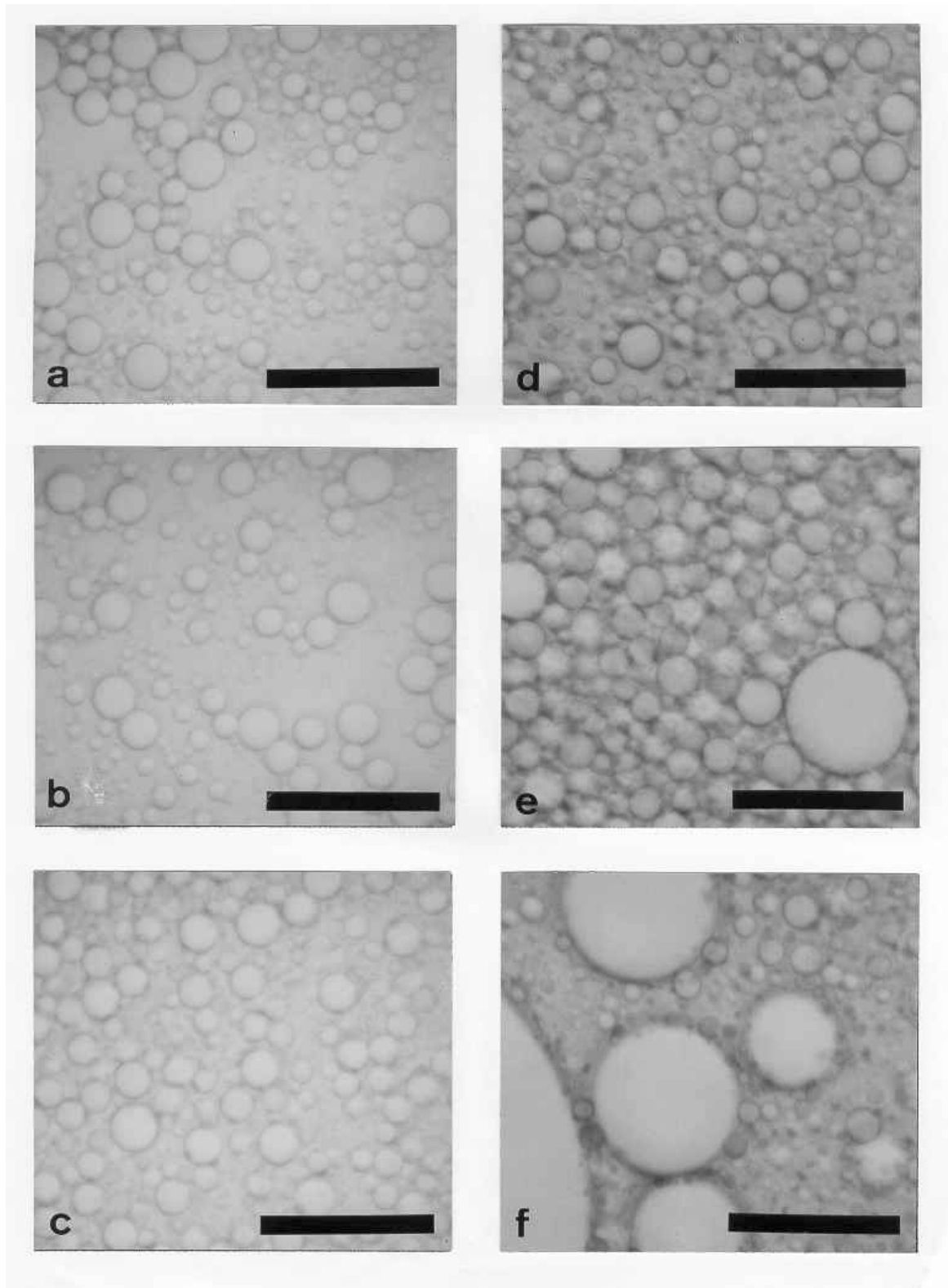


Abbildung 3.5-4 Lichtmikroskopische Aufnahmen bei -5°C / 40°C gelagerter MHPC Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Die Balkenlängen entsprechen 50  $\mu\text{m}$ . nach Herstellung: a: MHPC 2208, b. MHPC 2906, c:MHPC 2910, nach 6 Monaten: d: MHPC 2208, e. MHPC 2906, f:MHPC 2910

### 3 MHPC-Emulsionen

---

#### 3.5.3 Autoklavierstabilität

Im Gegensatz zu den meisten Tensid-stabilisierten Emulsionen zeichnen sich ethanolfreie MHPC-Emulsionen dadurch aus, dass sie autoklavierstabil sind [Rimpler, 1996]. Die eigenen Untersuchungen sollen klären, ob Ethanolzusatz diese Eigenschaft beeinflusst. Das Autoklavieren stellt hier einen weiteren Stresstest dar, bei dem durch die besonders hohe thermische Belastung gezielt Instabilitäten der Emulsionen hervorgerufen werden sollen.

Die Abbildungen 3.5-5 a-c zeigen den Einfluss von MHPC-Typ, Ethanolkonzentration der wässrigen Phase und Phasenvolumenverhältnis auf die relativen Änderungen der laserdiffraktometrisch bestimmten Tropfendurchmesser der Emulsionen direkt nach der Autoklavierung im Vergleich zu denen nach der Herstellung. Die Tropfendurchmesser von MHPC 2208 und MHPC 2906 Emulsionen verändern sich mit Ausnahme der 20 % ethanolhaltigen Emulsionen mit  $\phi = 0.6$  nur geringfügig. Bei MHPC 2910 Emulsionen nehmen die Tropfendurchmesser sowohl mit steigendem Ethanolgehalt der wässrigen Phase als auch mit zunehmenden Phasenvolumenverhältnis zu.

Die Zunahme der Tropfendurchmesser wird durch die lichtmikroskopische Beurteilung der Emulsionen bestätigt. Die Abbildungen 3.5-6 a-f zeigen exemplarisch lichtmikroskopische Aufnahmen von 20 % ethanolhaltigen MHPC Emulsionen mit einem Ölgehalt von 60 % nach der Herstellung (a-c) und nach der Autoklavierung (d-f). Besonders MHPC 2910 Emulsionen weisen nach der Autoklavierung drastisch vergrößerte Tropfendurchmesser auf.

MHPC bildet thermoreversible Gele. Durch die Gelbildung bei hohen Temperaturen werden die Öltropfen weit gehend immobilisiert. Ihre kinetische Energie wird herabgesetzt, so dass Koaleszenzvorgänge verhindert bzw. verringert werden. Die Thermogelierung wird durch den MHPC-Typ beeinflusst (MHPC 2906 > MHPC 2208 > MHPC 2910) und durch Ethanolzusatz abgeschwächt bzw. verhindert. Ethanol reduziert die Grenzflächenaffinität der Polymere. Mit steigendem Ölgehalt und der ethanolabhängigen Reduzierung der Tropfengrößen wird die Grenzfläche und damit die Grenzflächenenergie der Emulsionen vergrößert, während gleichzeitig die Konzentration an adsorbiertem Polymer abnimmt. Das Zusammenspiel dieser Faktoren erklärt die Zunahme der Tropfengrößen der MHPC Emulsionen in Abhängigkeit von MHPC-Typ, Ethanolgehalt der wässrigen Phase und Phasenvolumenverhältnis. Ethanolhaltige MHPC 2910 zeigen erwartungsgemäß aufgrund der nicht messbaren Thermogelierung die geringste Autoklavierstabilität. Des weiteren nimmt mit steigendem Ölgehalt bzw. Ethanolgehalt der wässrigen Phase die Autoklavierstabilität aufgrund einer nicht mehr ausreichenden Stabilisierung der Öltropfen ab.

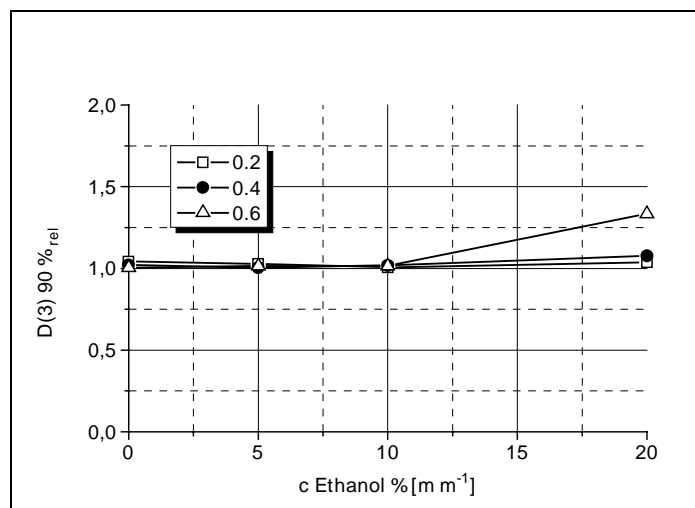
Keine der Emulsionen zeigt nach dem Autoklavieren makroskopisch erkennbare Veränderungen. Wurden die autoklavierten Emulsionen zusätzlich sechs Monate bei

### **3 MHPC-Emulsionen**

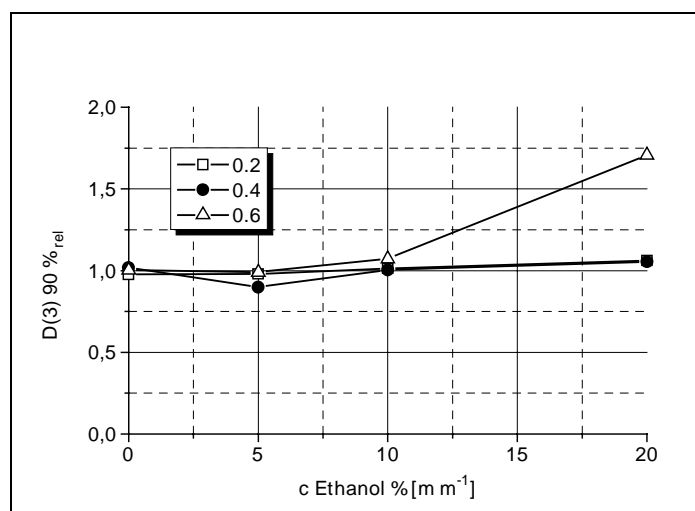
---

einer Temperatur von 20°C gelagert, konnten bemerkenswerterweise bei keiner der Emulsionen makroskopisch erkennbare Veränderungen beobachtet werden.

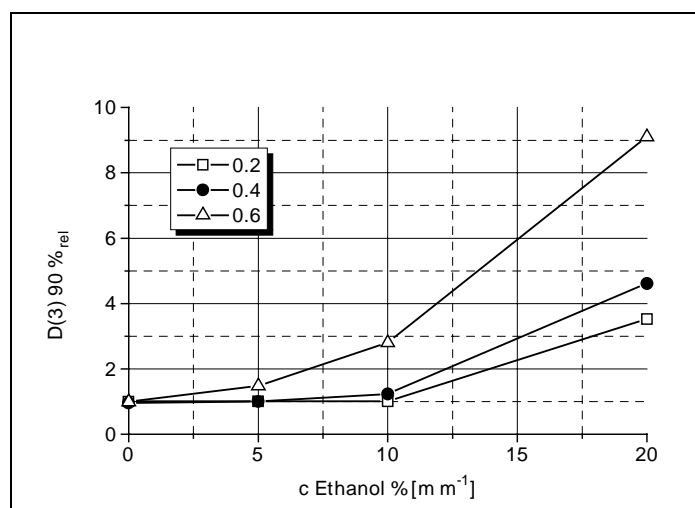
### 3 MHPC-Emulsionen



a



b



c

Abbildungen 3.5-5 a-c Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des  $D(3) 90 \%$  autoklavierter Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.

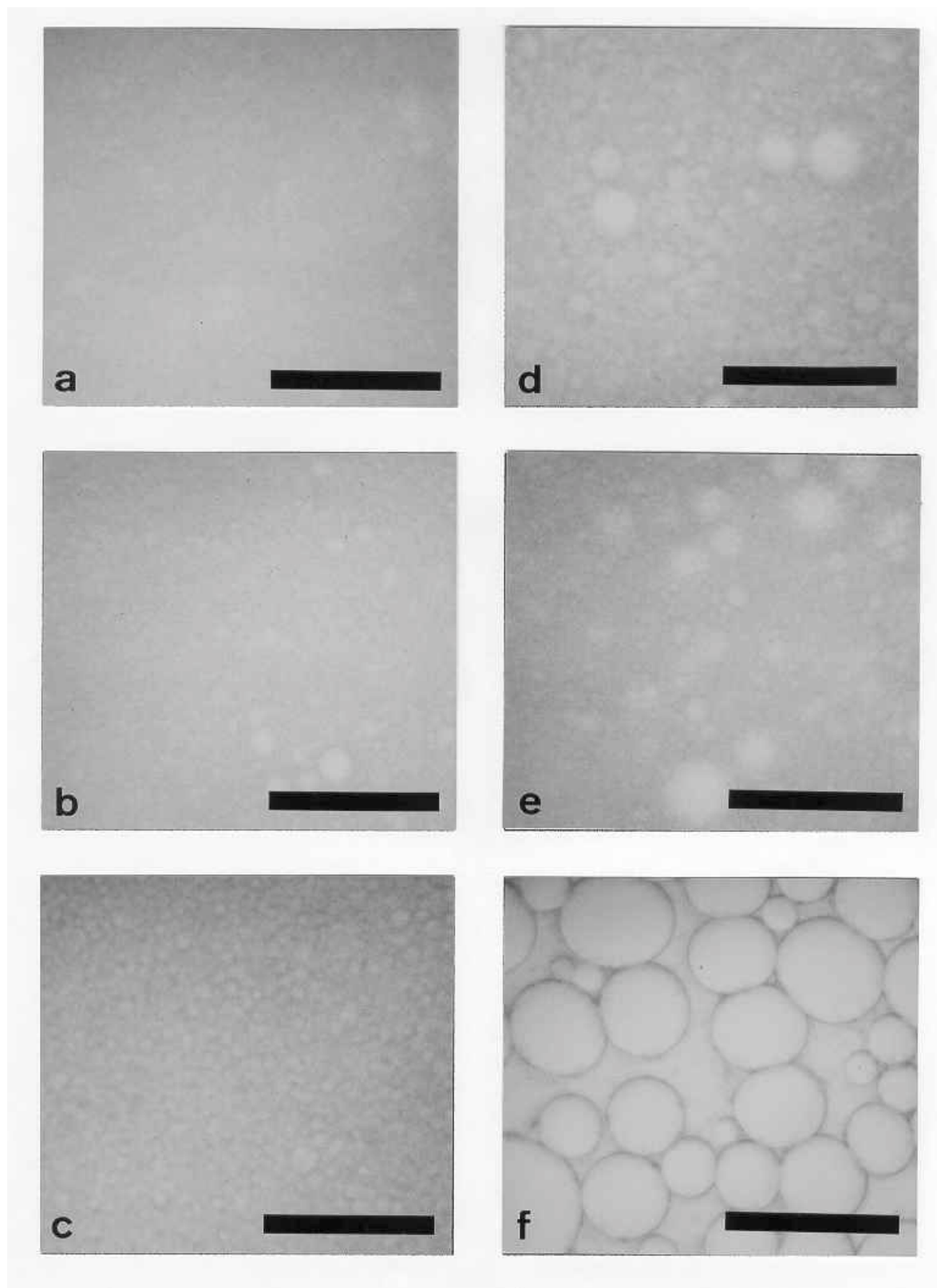


Abbildung 3.5-6 a-f Lichtmikroskopische Aufnahmen autoklavierter MHPC Emulsionen mit einem Ethanolgehalt von 20 % und einem Phasenvolumenverhältnis von 0.6. Die Balkenlängen entsprechen 50 µm. nach Herstellung: a: MHPC 2208, b.

### 3 MHPC-Emulsionen

---

*MHPC 2906, c:MHPC 2910, nach Autoklavierung: d: MHPC 2208, e. MHPC 2906, f:MHPC 2910*

#### Zusammenfassung der Stabilitätsuntersuchungen

Die Stabilitätsuntersuchungen an MHPC-Emulsionen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- MHPC Emulsionen mit einem Ethanolgehalt der wässrigen Phase bis zu 20 % sind bei 20°C über einen Zeitraum von 12 Monaten makroskopisch lagerstabil.
- Die Lagerstabilität der Emulsionen zwischen -5°C und 40°C wird hauptsächlich durch den MHPC-Typ beeinflusst. Alle MHPC 2910 Emulsionen scheiden aufgrund von Tropfenkoaleszenz einen Ölfilm ab und zeigen somit die geringste Lagerstabilität. Die Aufrahmstabilität der Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 wird durch Ethanolzusatz erhöht. Alle Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.4 und 0.6 sind aufrahmstabil. Unter makroskopischen Gesichtspunkten sind alle MHPC 2208 und MHPC 2906 Emulsionen über einen Zeitraum von sechs Monaten lagerstabil.
- Die Autoklavierstabilität der Emulsionen wird durch den MHPC-Typ bestimmt. Ethanolhaltige MHPC 2910 Emulsionen weisen dabei die geringste Autoklavierstabilität auf. Mit steigendem Ethanolgehalt der wässrigen Phase sowie steigendem Phasenvolumenverhältnis wird die Autoklavierstabilität reduziert. Eine ausschließlich makroskopische Beurteilung lässt jedoch nach dem Autoklavieren und selbst nach anschließend sechsmonatiger Lagerung keine Veränderungen erkennen.

### 3.6 Ibuprofenhaltige Emulsionen

Im folgenden wird der Einfluss des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Ibuprofen auf die physikochemischen Eigenschaften sowie die Lagerstabilität ethanolhaltiger MHPC-Emulsionen mit einem Ölphasenvolumenanteil von 0.4 untersucht. Weiterhin wird die Freisetzung des öllöslichen Ibuprofens aus der dispersen Phase ethanolhaltiger MHPC-Emulsionen mit einer in situ Methode bestimmt.

#### 3.6.1 Emulsionscharakterisierung

Um den Einfluss von Ibuprofen auf die Tropfengrößen und die komplexe Viskosität ethanolhaltiger MHPC-Emulsionen zu beschreiben, wurden der relative  $D(3) 50 \%$  Tropfendurchmesser, bzw. die relative komplexe Viskosität  $\eta^*$  folgendermaßen berechnet.



### 3 MHPC-Emulsionen

---

$$x_{rel} = \frac{x_{Ibu}}{x}$$

$x_{rel}$	relativer D(3) 50 %, bzw. relative $\eta^*$
$x_{Ibu}$	D(3) 50 % [ $\mu\text{m}$ ], bzw. $\eta^*$ [Pa s] der ibuprofenhaltigen Zubereitung
$x$	D(3) 50 % [ $\mu\text{m}$ ], bzw. $\eta^*$ [Pa s] der ibuprofenfreien Zubereitung

#### 3.6.1.1 Tropfengrößen

In Abbildung 3.6-1 ist der Einfluss des MHPC-Typs und Ethanolgehaltes der wässrigen Phase auf die relativen D (3) 50% Tropfendurchmesser ibuprofenhaltiger Emulsionen im Vergleich zu den entsprechenden wirkstofffreien Emulsionen dargestellt. Ethanolfreie Ibuprofen-Emulsionen weisen signifikant niedrigere Tropfendurchmesser als die entsprechenden ibuprofenfreien Zubereitungen auf. Die Tropfengrößen der ethanolhaltigen Ibuprofen Emulsionen unterscheiden sich hingegen nur geringfügig von denen der entsprechenden ibuprofenfreien Emulsionen.

Die Tropfengrößen von Emulsionen werden durch die Grenzflächenspannung und die Stabilität der Grenzflächenfilme bestimmt. Da neben MHPC und Ethanol auch Ibuprofen grenzflächenaktive Eigenschaften besitzt [Stoye, 1997], lassen sich die relativen Änderungen der Tropfengrößen durch Wechselwirkungen von MHPC, Ethanol und Ibuprofen auf die Grenzflächeneigenschaften erklären. Eine genaue Klärung dieser komplexen Wechselwirkungen war allerdings nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

### 3 MHPC-Emulsionen

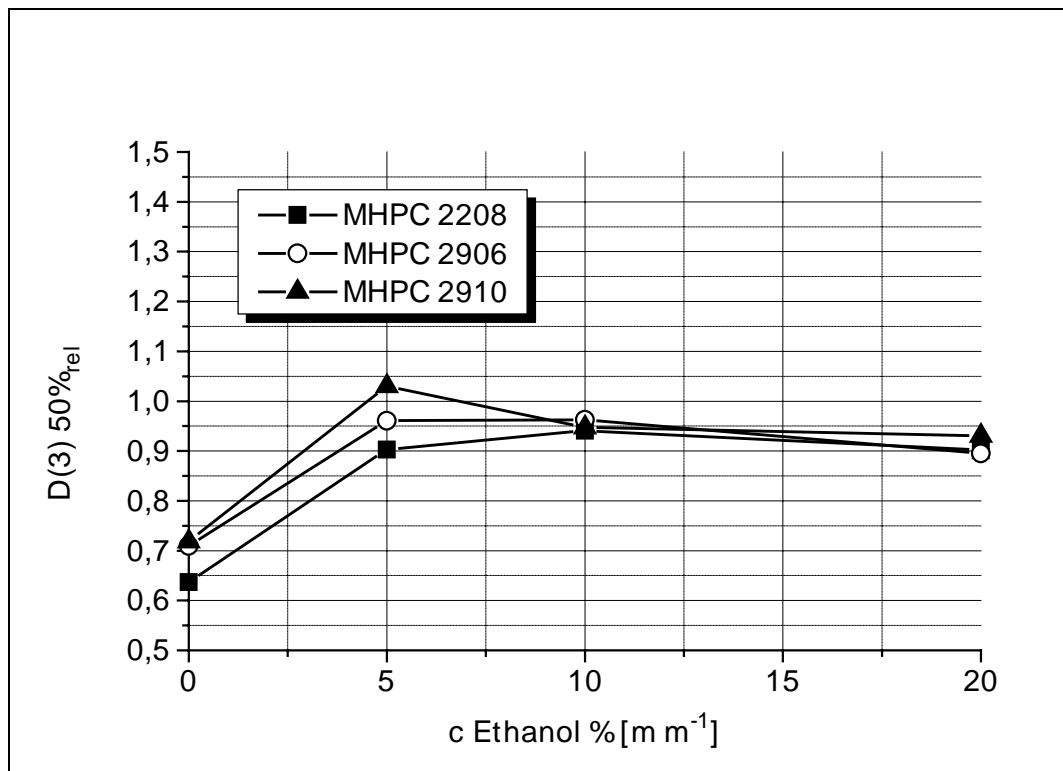


Abbildung 3.6-7 Einfluss von Ethanol auf die relative Änderung des  $D(3) 50\%$  ibuprofenhaltiger MHPC 2208 Emulsionen mit einem Ölphasenvolumenanteil von 0.4.

#### 3.6.1.2 Viskoelastische Eigenschaften

Der Einfluss des Ibuprofenzusatzes auf relative komplexe Viskosität der Emulsionen im Vergleich zu den entsprechenden ibuprofenfreien Zubereitungen ist in Abbildung 3.6-2 dargestellt. Alle ibuprofenhaltigen Emulsionen weisen im Vergleich zu den entsprechenden ibuprofenfreien Emulsionen geringfügig niedrigere komplexe Viskosität auf. Die Phasenwinkel sowohl der ibuprofenfreien als auch die der ibuprofenhaltigen Emulsionen liegen alle zwischen  $90^\circ$  und  $85^\circ$ .

Die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen werden bei konstantem Phasen-volumenverhältnis hauptsächlich durch die viskoelastischen Eigenschaften der äußeren Phase bestimmt. Unter der Annahme, dass Ibuprofen das Phasen-volumenverhältnis nicht verändert, ist es nicht verwunderlich, dass die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen nicht oder nur in geringem Maß durch den Wirkstoff beeinflusst werden.

### 3 MHPC-Emulsionen

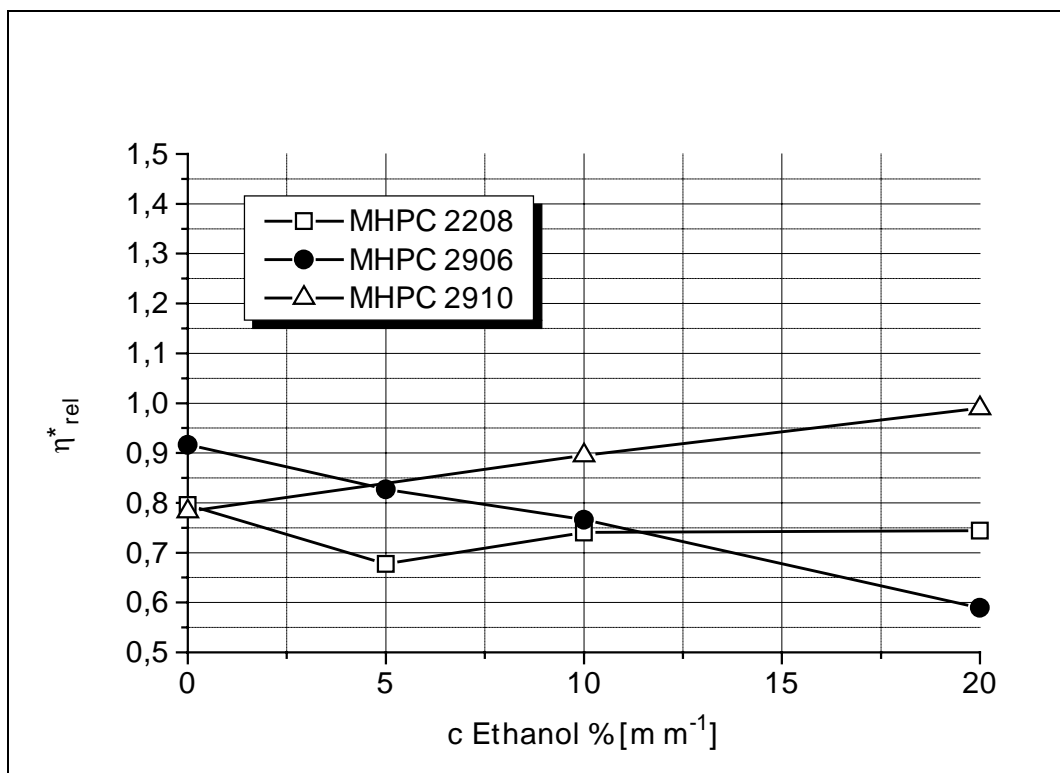


Abbildung 3.6-8 Einfluss von MHPC-Typ und Ethanolgehalt der wässrigen Phase auf die relative Änderung der komplexen Viskosität von ibuprofenhaltigen Emulsionen mit einem Ölphasenvolumenanteil von 0.4.

#### 3.6.1.3 Stabilität

Die ibuprofenhaltigen Emulsionen wurden 12 Monate bei 20 °C gelagert. Alle Zubereitungen zeigten während der Lagerung keine makroskopisch erkennbaren Instabilitäten. Ibuprofen beeinflusst die Stabilität der Emulsionen nicht negativ.

#### 3.6.2 Freisetzung von Ibuprofen

Die Freisetzung eines Wirkstoffes aus einem Arzneiträger ist die Voraussetzung für eine mögliche Resorption und somit Wirkung des Arzneimittels. Im folgenden sollen der Einfluss des MHPC-Typs und des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase auf die Freisetzungsprofile von ibuprofenhaltigen MHPC-Emulsionen untersucht werden.

Um die Freisetzungsprofile von Wirkstoffen aus topischen Zubereitungen zu bestimmen, sind zahlreiche Methoden entwickelt worden. Dabei wird in der Regel die Wirkstofffreisetzung aus der Zubereitung durch Bestimmung der Wirkstoffpermeation durch eine semipermeable Membran in ein geeignetes Akzeptormedium gemessen [Higuchi, 1967]. Da bei diesen Methoden die Freisetzungsgeschwindigkeit von der

### 3 MHPC-Emulsionen

Diffusion des Wirkstoffes durch die Zubereitung bestimmt wird, können als Freisetzungssparameter nur scheinbare oder Higuchi Diffusionskoeffizienten berechnet werden [Schmidt, 1982; Stoye, 1997].

Bei der hier vorgestellten Methode wird die Freisetzung des in der Ölphase gelösten Modellwirkstoffs Ibuprofen direkt aus den Öltröpfen der Emulsion gemessen [Washington, 1995]. Im Gegensatz zu den o.g. Methoden ist es dadurch möglich, Aussagen über den Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffes in der Ölphase sowie über die Durchlässigkeit der Grenzflächenfilme für den Wirkstoff zu treffen. Bei dieser in situ-Methode wird die ibuprofenhaltige Emulsion in ein alkalisches Akzeptormedium gegeben. Durch die Freisetzung der schwachen Säure Ibuprofen aus den Öltröpfen sinkt der pH-Wert des Akzeptormediums. Die zeitabhängige pH-Wertänderung ist dabei proportional zur freigesetzten Menge Wirkstoff  $M_t$  [vgl. Experimenteller Teil].

Die Freisetzung von Wirkstoffen aus idealen kugelförmigen Partikeln kann durch zwei verschiedene Modelle beschrieben werden [Davis, 1988]. Die Modelle gehen dabei von folgenden Grenzfällen aus:

- Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird in erster Linie durch die Diffusion des Wirkstoffes durch die Öltröpfen bestimmt.
- Die Permeation des Wirkstoffes durch die Phasengrenzfläche der Öltröpfen stellt primär den für die Freisetzung geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar.

Betrachtet man nur die Diffusion des Wirkstoffes durch die Öltröpfen als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, so kann die Freisetzung durch die folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\ln \left| 1 - \frac{M_t}{M_0} \right| = \ln \left( \frac{6}{\pi^2} \right) - \frac{4 \cdot \pi^2 \cdot D \cdot t}{d^2}$$

$M_t$	freigesetzte Wirkstoffmenge zur Zeit $t$
$M_0$	Ausgangsmenge Wirkstoff
$D$	Diffusionskoeffizient [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ]
$t$	Zeit [s]
$d$	mittlerer volumenbezogener Tropfendurchmesser [m]

Trägt man  $\ln (1 - M_t / M_0)$  gegen  $t$  auf, so lässt sich der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffes in den Öltröpfen aus der Steigung des linearen Kurvenabschnittes in der terminalen Freisetzungsphase bestimmen.

Wird die Freisetzung durch die Permeation des Wirkstoffes durch den Grenzflächenfilm der Öltröpfen bestimmt, so gilt folgende Beziehung:

### 3 MHPC-Emulsionen

---

$$\ln \left| 1 - \frac{M_t}{M_0} \right| = - \frac{12 \cdot k \cdot t}{d^2}$$

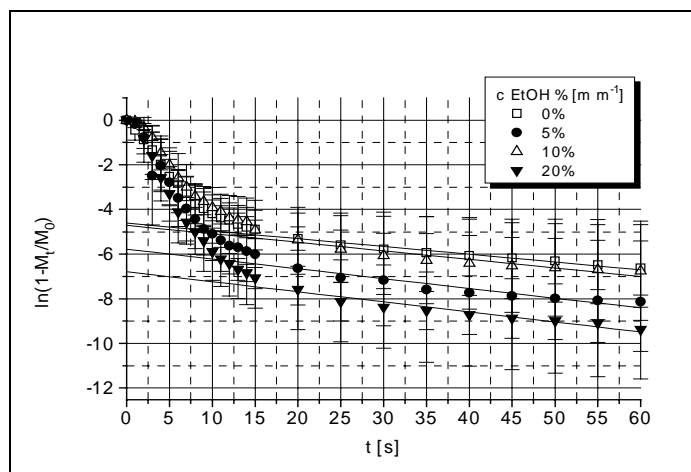
k      Grenzflächendurchlässigkeit [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ]

Die Grenzflächendurchlässigkeit hat die Dimension eines Diffusionskoeffizienten und lässt sich wiederum aus der Steigung des linearen Kurventeiles in der terminalen Freisetzungsphase bestimmen. Die Durchlässigkeit von Polymergrenzflächenfilmen wird von der Dicke der Filme, von der Packungsdichte der Moleküle und den amphiphilen Eigenschaften der Polymere bestimmt [Washington C., 1997].

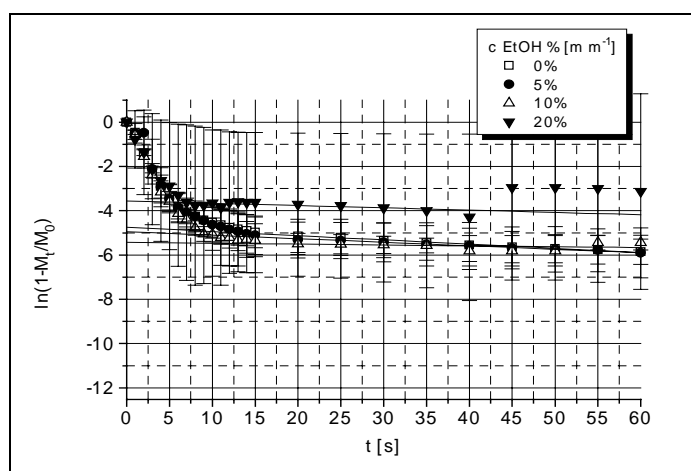
Bei beiden Modellen geht die Öltropfengröße als Parameter in die Berechnung ein. Wird bei einer Emulsion die Tropfengröße reduziert, so kommt es aufgrund der kürzeren Diffusionswege des Wirkstoffes zur Grenzfläche zu einer Zunahme der Wirkstofffreisetzung [Washington, 1994].

Die Abbildungen 3.6-3 a-c zeigen den Einfluss des MHPC-Typs und des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase auf den zeitlichen Verlauf der Änderungen der  $\ln(1 - M_t / M_0)$  Werte ibuprofenthaltiger MHPC-Emulsionen. Eine Freisetzung von 90 % entsprechen  $\ln(1 - M_t / M_0)$  Werten von -2.3. Nach etwa 10 Sekunden haben alle Emulsionen mehr als 90 % ihres Wirkstoffes freigesetzt. MHPC 2208-Emulsionen setzen im Vergleich zu den übrigen Zubereitungen den Wirkstoff mit einer geringen zeitlichen Verzögerung frei. Ein unterschiedlicher Ethanolgehalt der Emulsionen wirkt sich mit Ausnahme der MHPC 2910 Emulsionen nicht signifikant auf die Freisetzungsprofile aus.

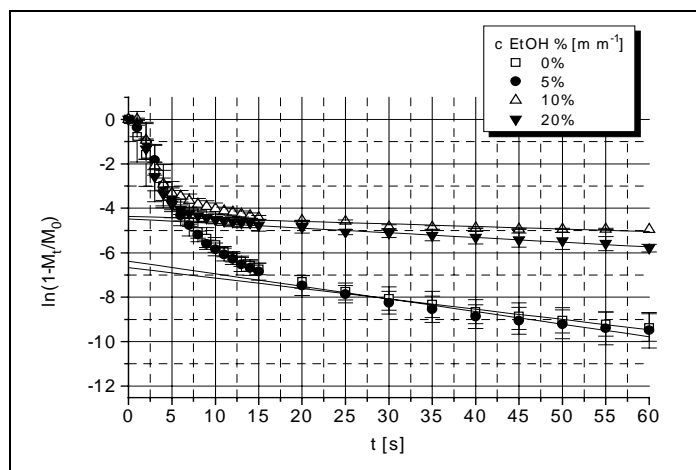
### 3 MHPC-Emulsionen



a



b



c

Abbildung 3.6-1 Einfluss des MHPC-Typs und des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase auf die Freisetzungsprofile ibuprofenhaltiger Emulsionen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Die Linien stellen Regressionsgeraden dar, aus deren Steigung die Diffusionskoeffizienten und die Grenzflächendurchlässigkeiten berechnet werden.

### 3 MHPC-Emulsionen

Aus den Steigungen der terminalen linearen Kurvenabschnitte lassen sich bei bekannter Tropfengröße die Diffusionskoeffizienten von Ibuprofen in den Öltropfen und die Grenzflächendurchlässigkeit für Ibuprofen berechnen. Als Tropfendurchmesser wurden die laserdiffraktometrisch bestimmten  $D(3) 50 \%$  Werte der Emulsionen verwendet. In Tabelle 3.6-1 ist der Einfluss des MHPC-Typs und der des Ethanolgehaltes ibuprofenhaltiger Emulsionen auf die Freisetzungsparemeter aufgeführt.

Die Anwendung des diffusionskontrollierten Modells liefert für die Diffusionskoeffizienten von Ibuprofen in den Öltropfen Werte im Größenordnungsbereich von  $10^{-14} - 10^{-15} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ . Für das relativ kleine Ibuprofenmolekül ( $M_r = 206.27 \text{ g mol}^{-1}$ ) in einem relativ niedrig viskosen Lösungsmittel ( $\eta_{\text{MCT}} = 30 \text{ mPa s}$ ) erscheinen die Werte ungewöhnlich gering. Nach der Sutherland-Einstein Gleichung sind Diffusionskoeffizienten von  $10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$  zu erwarten [Washington, 1994]. Zur Beschreibung der Wirkstofffreisetzung aus MHPC-Emulsionen erscheint daher ein rein diffusionskontrolliertes Freisetzungsmodell nicht geeignet.

Da MHPC Grenzflächenfilme bildet, ist die Anwendung des Grenzflächenmodells sinnvoller. Aufgrund der relativ großen Messwertschwankungen zeigen die Emulsionen keine signifikanten Unterschiede in ihren Grenzflächendurchlässigkeiten. Dennoch lassen sich die folgenden Tendenzen erkennen:

- Mit steigendem Ethanolgehalt kommt es bei allen Emulsionen zu einer Reduzierung der Grenzflächendurchlässigkeit.
- Der MHPC-Typ beeinflusst im Vergleich dazu die Grenzflächendurchlässigkeit nur geringfügig ( $\text{MHPC 2208} \cong \text{MHPC 2910} > \text{MHPC 2906}$ ).

Da mit steigendem Ethanolgehalt die Tropfengrößen der Emulsionen verringert werden, wäre eine Zunahme der Ibuprofenfreisetzung zu erwarten. Durch Ethanolzusatz kommt es zu einer Dickenzunahme der MHPC-Grenzflächenfilme (vgl. Kapitel 2.4.2). Die beobachtete ethanolabhängige Abnahme der Grenzflächendurchlässigkeit für Ibuprofen kann durch die Zunahme der Grenzflächenfilmdicke erklärt werden.

Im Vergleich zur Grenzflächendurchlässigkeit von Caprylsäure aus einer Polyäthylenoxid-polypropylenoxid stabilisierten Submikronemulsion ( $D(3) 50 \% = 0.175 \mu\text{m}$ ,  $\phi = 0.2$ ,  $k = 1.7 \cdot 10^{-16} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ) [Washington, 1994] ist die Grenzflächendurchlässigkeit für Ibuprofen aus ethanolfreien MHPC-Emulsionen um den 100 Faktor höher.

Die Freisetzungsuntersuchungen zeigen, dass der Modellwirkstoff Ibuprofen sehr schnell aus den Öltropfen freigesetzt wird. Dabei stellt die Permeation des Wirkstoffes durch den MHPC-Grenzflächenfilm den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Für praktische Belange sind die Unterschiede jedoch ohne Bedeutung, da die Freisetzung rasch und vollständig erfolgt.

### 3 MHPC-Emulsionen

MHPC	EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	D(3) 50 % [μm]	D [m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ] 10 <sup>-15</sup>	k [m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ] 10 <sup>-15</sup>
2208	0	3,58	11.30	37.30
	5	3,16	11.10	36.60
	10	2,84	7.80	25.70
	20	1,87	3.99	13.10
2906	0	3,33	5.40	17.70
	5	3,01	3.67	12.10
	10	2,84	0.79	2.60
	20	1,83	0.88	2.91
2910	0	3,55	14.90	48.90
	5	3,27	15.30	50.50
	10	2,86	2.37	7.78
	20	2,06	2.27	7.46

*Tabelle 3.6-1 Einfluss des MHPC-Typs und des Ethanolgehaltes ibuprofenhaltiger Emulsionen auf die Tropfengrößen und die Freisetzungsparemeter*



## **4 Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von Ethanol auf Öl-in-Wasser Emulsionen, die ausschließlich mit dem grenzflächenaktiven Polymertensid Methylhydroxypropylcellulose (MHPC) stabilisiert sind. Die Untersuchungen an diesen Emulsionen und den korrespondierenden Polymerlösungen führten zu folgenden Ergebnissen:

### **4.1 MHPC-Lösungen**

1. Die viskosimetrische Molmassenbestimmung lieferte für die verwendeten Celluloseether folgende mittlere Molmassen: MHPC 2208: 51500 , MHPC 2906: 44900 und MHPC 2910: 43900 g mol<sup>-1</sup>.
2. Dichteuntersuchungen ergeben eine Erhöhung des mittleren spezifischen MHPC-Volumens durch Ethanol. Bezogen auf die mittleren Molmassen ergibt sich folgende Reihe: MHPC 2208 > MHPC 2906  $\cong$  MHPC 2910. Durch Ethanolzusatz bis 40 % werden die intrinsischen Viskositäten und damit die hydrodynamischen Volumina der Polymere erhöht. Eine Erklärung hierfür liegt in der Abschwächung inter- und intramolekularer Polymerwechselwirkungen und damit Streckung und Entknäuelung der Makromoleküle. Das Fließverhalten ethanolhaltiger MHPC-Lösungen deutet darauf hin, dass die Konformation der Polymere von der idealen Knäuelstruktur abweicht.
3. Die MHPC-Löslichkeit bei 20 °C ist sowohl vom Substitutionstyp des Polymers als auch von der Polarität des Lösungsmittels abhängig. Ethanol erhöht im Konzentrationsbereich bis 40 % als Kosolvens die Löslichkeit. Bei einem Ethanolgehalt von mehr als 50 % nimmt die Polymer-Löslichkeit in Abhängigkeit des Substitutionstyps ab. In Abhängigkeit der Ethanolkonzentration zeigen die MHPC-Lösungen Viskositätsmaxima. Oberhalb einer kritischen Ethanolkonzentration (MHPC 2208 < MHPC 2906 < MHPC 2910) kommt es zu einem Zusammenbruch der viskositätsgebenden Strukturen und zur Ausfällung der Polymere.
4. Die Trübungs- und Thermogelierungstemperaturen werden von der MHPC-Konzentration und MHPC-Typ sowie vom Ethanolgehalt der Lösung bestimmt. Ethanol erhöht  $T_{\text{trüb}}$  und  $T_{\text{gel}}$ , während  $T_{\text{trüb}}$  und  $T_{\text{gel}}$  mit steigender Polymerkonzentration erniedrigt werden; für die Abhängigkeit von  $T_{\text{trüb}}$  und  $T_{\text{gel}}$  vom Polymertyp gilt: MHPC 2208 > MHPC 2906 > MHPC 2910. MHPC 2906 zeigt die stärkste Gelbildung, bei MHPC 2910-Lösungen ist keine Gelbildung messbar. Die Untersuchungen zeigen, dass Methoxylsubstituenten die Gelbildung fördern, während Hydroxypropylsubstituenten diese abschwächen.

## 4 Zusammenfassung

---

5. MHPC reichert sich an Phasengrenzflächen an und senkt dadurch die Ober- und Grenzflächenspannung. MHPC 2910 zeigt den stärksten, MHPC 2208 den geringsten Effekt. Konzentrationsabhängige Untersuchungen lassen ein Tensid-ähnliches Verhalten erkennen und geben Hinweise auf eine Konformationsänderung der Polymere mit steigender Konzentration. Alternativ ist die Bildung multimolekularer Adsorbatschichten zu diskutieren, da ellipsometrische Messungen Hinweise auf eine über die Molekülgröße hinaus gehende Schichtdicke geben.
6. Der Zusatz von Ethanol reduziert die Ober- und Grenzflächenspannung von MHPC-Lösungen. Gleichzeitig nimmt die Adsorptionsgeschwindigkeit und die Grenzflächenaffinität ab. Die gemessene Zunahme der Dicke des Grenzflächenfilms ethanolhaltiger Systeme lässt sich mit einer Änderung der Konformation der Polymere an der Grenzfläche erklären.

### 4.2 MHPC-Emulsionen

1. Die Untersuchungen zum Verteilungsverhalten von Ethanol zwischen wässriger Phase und Ölphase ergeben einen Verteilungskoeffizienten von 0.094, d.h. zugesetzter Ethanol findet sich nahezu quantitativ in der Wasserphase wieder.
2. Die Dispersphasenverteilung MHPC-stabilsierter Emulsionen hängt – bei ausreichender Stabilisierung der Grenzfläche - im Wesentlichen von dem Energieeintrag während des Dispergierens und der Grenzflächenspannung ab. Der MHPC-Typ und das Phasenvolumenverhältnis beeinflussen die Tropfengrößen nur geringfügig. Dies führt dazu, dass mit steigendem Ethanolgehalt ( $\leq 20\%$ ) aufgrund der sinkenden Grenzflächenspannung die Tropfengröße abnimmt. Bei höheren Ethanolkonzentrationen ist die Grenzflächenaffinität jedoch soweit reduziert, dass nach der Herstellung grobdisperse Emulsionen und bei hohem Phasenvolumenverhältnis eine komplette Phasentrennung zu verzeichnen ist.
3. Die Viskosität von Emulsionen wird primär durch den Innenphasenanteil  $\phi$  bestimmt. Für die Abhängigkeit der Viskosität vom MHPC-Typ gilt: MHPC 2208 > MHPC 2906  $\cong$  MHPC 2910. Durch Ethanolzusatz nimmt die Viskosität zu. Dabei kann die Abhängigkeit der Viskosität vom Phasenvolumenverhältnis mit der Krieger-Dougherty Gleichung beschrieben werden. MHPC-Emulsionen können deshalb mit dem „hard sphere model“ Modell als Dispersion harter Kugeln beschrieben werden. Der extrapolierte maximale Ölgehalt  $\phi_{\max}$  wird durch Ethanolzusatz erniedrigt. Die aus den hydrodynamischen Tropfenvolumen berechnete Dicke der adsorbierten MHPC-Grenzflächenschicht nimmt mit steigendem  $\phi$  bzw. Ethanolgehalt ab. Die

## 4 Zusammenfassung

---

Zahlenwerte deuten auf Konformationsänderungen und / oder Komprimierung bzw. Interpenetration der adsorbierten Polymere hin. Mit steigendem  $\phi$  nehmen die pseudoplastischen Eigenschaften der Emulsionen zu. Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 besitzen überwiegend viskose Eigenschaften. Durch Ethanolzusatz nehmen die elastischen Anteile der Emulsionen ( $\phi > 0.4$ ) zu. Die visko-elastischen Eigenschaften werden durch die Tropfengrößen nicht beeinflusst.

4. MHPC-Emulsionen mit einem Ethanolgehalt der wässrigen Phase bis zu 20 % sind bei 20 °C über einen Zeitraum von 12 Monaten makroskopisch lagerstabil.
5. Die Lagerstabilität der Emulsionen im Stresstest zwischen -5°C und 40°C wird hauptsächlich durch den MHPC-Typ beeinflusst. Alle MHPC 2910-Emulsionen scheiden aufgrund von Koaleszenz einen Ölfilm ab und zeigen somit die geringste Lagerstabilität. Die Aufrahmstabilität der Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  wird durch Ethanolzusatz erhöht. Alle Emulsionen mit  $\phi = 0.4$  bzw. 0.6 sind aufrahmstabil. Unter makroskopischen Gesichtspunkten sind alle MHPC 2208 und MHPC 2906 Emulsionen über einen Zeitraum von sechs Monaten lagerstabil.
6. Die Thermogelierung der Emulsionen wird hauptsächlich durch die wässrige Phase bestimmt. Mit steigendem Ölgehalt erhöhen sich die Thermogelierungstemperaturen. Deshalb hängt die Autoklavierstabilität der Emulsionen vom MHPC-Typ ab und wird mit steigendem Ethanolgehalt der wässrigen Phase sowie steigendem Phasenvolumenverhältnis reduziert. Ethanolhaltige MHPC 2910-Emulsionen weisen aufgrund der schwachen Thermogelierung der wässrigen Phase die geringste Autoklavierstabilität auf.
7. Die Freisetzung des Modellwirkstoffes Ibuprofen aus der Ölphase der Emulsionen erfolgt rasch und vollständig innerhalb von 15 Sekunden. Mit steigendem Ethanolgehalt wird die Grenzflächendurchlässigkeit reduziert. Im Vergleich dazu beeinflusst der MHPC-Typ die Grenzflächendurchlässigkeit nur geringfügig. Die gefundenen Unterschiede sind für praktische Belange ohne Bedeutung.

## 5 Experimenteller Teil

### 5 Experimenteller Teil

#### 5.1 Material

##### 5.1.1 Methylhydroxypropylcellulosen

Die wichtigsten Kenngrößen der verwendeten Methylhydroxypropylcellulosen MHPC (Metolosen, Shin Etsu, J-Tokyo) sind in Tabelle 5.1-1 aufgeführt. Die Celluloseether entsprechen den Monografien „Hypromellose“ EAB 1997 bzw. „Hydroxypropylmethylcellulose 2208“, „Hydroxypropylmethylcellulose 2906“ und „Hydroxypropylmethylcellulose 2910“ USP XXIII.

Methylhydroxypropylcellulose MHPC				
USP-Substitutionstyp		2208	2906	2910
Herstellerbezeichnung		Metolose 90 SH 100	Metolose 65 SH 50	Metolose 60 SH 50
Charge		509026	509063	601044
$\eta$ [Pa s] ( $\gamma = 10 \text{ s}^{-1}$ )	a (2)	112	61	56
$[\eta]$ [g cm <sup>-3</sup> ] (Huggins)	c	273	242	237
$M_m$ [g mol <sup>-1</sup> ] (SMH)	c	51500	44900	43900
DP	c	268	228	212
Methylgehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	b	23.6	28.0	28.8
Hydroxypropylgehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	b	5.5	4.6	8.9
DS (Methyl)	c	1.44	1.74	1.86
MS (Hydroxypropyl)	c	0.18	0.16	0.29
TG % [m m <sup>-1</sup> ]	a (1)	4.3	3.2	2.7
KF Wassergehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	a (1)	4.4	3.9	2.9
$\sigma_{\text{Luft}}$ [mN m <sup>-1</sup> ] (Platte)	a (3)	50.9	49.3	46.3
$\gamma_{\text{MCT}}$ [mN m <sup>-1</sup> ] (ADSA)	a (3)	14.7	13.4	12.2
$T_{\text{trüb}}$ [°C]	a (3)	75	67	57
$T_{\text{gel}}$ [°C]	a (3)	76	64	56
$\rho$ [g cm <sup>-3</sup> ]	a (3)	1.0056	1.0054	1.0048
n	a (3)	1.3369	1.3362	1.3369

*Tabelle 5.1-1 Kenngrößen wässriger Lösungen der verwendeten Methylhydroxypropylcelluloseether. a: eigene Messungen, b: Herstellerangaben, c: berechnete Werte, 1: Reinsubstanz, 2: 2%ige Lösung, 3: 2.5%ige Lösung.*

## 5 Experimenteller Teil

---

Synonyme und Handelsnamen für Methylhydroxypropylcellulose:

Hypromellose (INN, EAB 1997), Methylhydroxypropylcellulose MHPC (DAB 1998), Hydroxypropylmethylcellulose HPMC (USP XXIII), Handelsprodukte sind z.B.: Metolose (Shin Etsu), Methocel (Dow Chemical), Culminal (Hercules Aqualon)

### 5.1.2 Wasser

Das zur Herstellung der Ethanol-Wasser-Mischungen und Polymerlösungen verwendete Wasser wird durch zweifache Destillation gewonnen. Es wird immer frisch destilliertes Wasser verwendet.

Kenngößen für Wasser (eigene Messungen):

• TG	99.8 % [m m <sup>-1</sup> ]
• KF Wassergehalt	98.8 % [m m <sup>-1</sup> ]
• $\eta$	1.03 [mPa s]
• $\sigma_{\text{Luft}}$	72.8 [mN m <sup>-1</sup> ]
• $\gamma_{\text{MCT}}$	25.4 [mN m <sup>-1</sup> ]
• $\rho$	0.9980 [g cm <sup>-3</sup> ]
• n	1.333

### 5.1.3 Ethanol

Zur Herstellung der Ethanol-Wasser-Mischungen und Polymerlösungen wird mit Phtalsäurediethylester PDE vergällter Ethanol (Neutralalkohol mit Phthalsäurediethylester vergällt Sorte 613, Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, D-Offenbach am Main) verwendet. Reiner Ethanol (Neutralalkohol Sorte 510, Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, D-Offenbach am Main) wird zur Herstellung der vergällungsmittelfreien Ethanol-Wasser-Mischungen verwendet. Tabelle 5.1-2 zeigt die Kenngößen der beiden Ethanolsorten.

## 5 Experimenteller Teil

		EtOH vergällt	EtOH rein
Gehalt PDE % [m m <sup>-1</sup> ]	b	0.625	-
TG % [m m <sup>-1</sup> ]	a	99.3	99.7
KF Wassergehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	a	0.3	0.2
$\eta$ [mPa s]	a	1.22	1.21
$\sigma$ [mN m <sup>-1</sup> ]	a	22.5	22.6
$\rho$ [g cm <sup>-3</sup> ]	a	0.7912	0.7897
n	a	1.3635	-

Tabelle 5.1-2 Kenngrößen für Ethanol. a: eigene Messungen, b: Herstellerangabe

### 5.1.4 Mittelkettige Triglyceride

Die disperse Phase der Emulsionen enthält mittelkettige Triglyceride MCT (Miglyol 812, Charge 960614, Hüls AG, D-Witten). MCT entspricht der Monografie „Mittelkettige Triglyceride“ EAB 1997.

MCT-Kenngrößen (eigene Messungen):

- TG 0.05 % [m m<sup>-1</sup>]
- KF Wassergehalt 0.3 % [m m<sup>-1</sup>]
- $\eta$  30 [mPa s]
- $\gamma_{\text{Wasser}}$  25.4 [mN m<sup>-1</sup>]
- $\rho$  0.9451 [g cm<sup>-3</sup>]
- n 1.449

Synonyme für MCT

MCT medium chain triglycerides, MKT mittelkettige Triglyceride (EAB 1997), oleum neutrale (DAC), caprylic-capric triglycerides (CTFA).

### 5.1.5 Ibuprofen

Das nicht-steroidale Antirheumatikum R, L-Ibuprofensäure (INN: 2- 4-Isobutylphenyl-propionsäure,  $M_r$ : 206.27 g mol<sup>-1</sup>) (Merkle GmbH, D-Blaubeuren) wurde als lipophile Komponente in die Ölphase der Emulsionen eingearbeitet. Ibuprofen entspricht der Monografie Ibuprofen EAB 1997.

## 5 Experimenteller Teil

---

### 5.2 Herstellung der Polymerlösungen und Emulsionen

Die Herstellung der MHPC-Lösungen und MHPC-Emulsionen erfolgt nach dem in Abbildung 5.2-1 dargestellten Schema.

Zunächst wird eine MHPC-Stammlösung (i.d.R. 5 % m m<sup>-1</sup>) hergestellt. Dazu wird das Polymer in heissem Wasser dispergiert. Die Suspension wird unter Rühren abgekühlt bis sich eine klare, opaleszierende Lösung bildet. Ausgehend von der Polymerstammlösung wird die wässrige Phase durch Verdünnung mit Wasser und / oder Ethanol hergestellt. Lipophile Zusatzstoffe werden in der Ölphase gelöst. Danach werden beide Phasen auf 40 °C erwärmt und mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. Im Herstellungsprotokoll werden folgende Parameter festgehalten:

- Einwaagen, Chargen-Bezeichnungen.
- visuelle Beurteilung der wässrigen bzw. Ölphase (Klarheit, Opaleszenz, Trübung) und der Emulsionen (Homogenität, Ölabscheidung, Phasentrennung).
- Temperaturverlauf der Homogenisierung.

Die Untersuchungen der Lösungen bzw. Emulsionen erfolgt einen Tag nach der Herstellung.

## 5 Experimenteller Teil

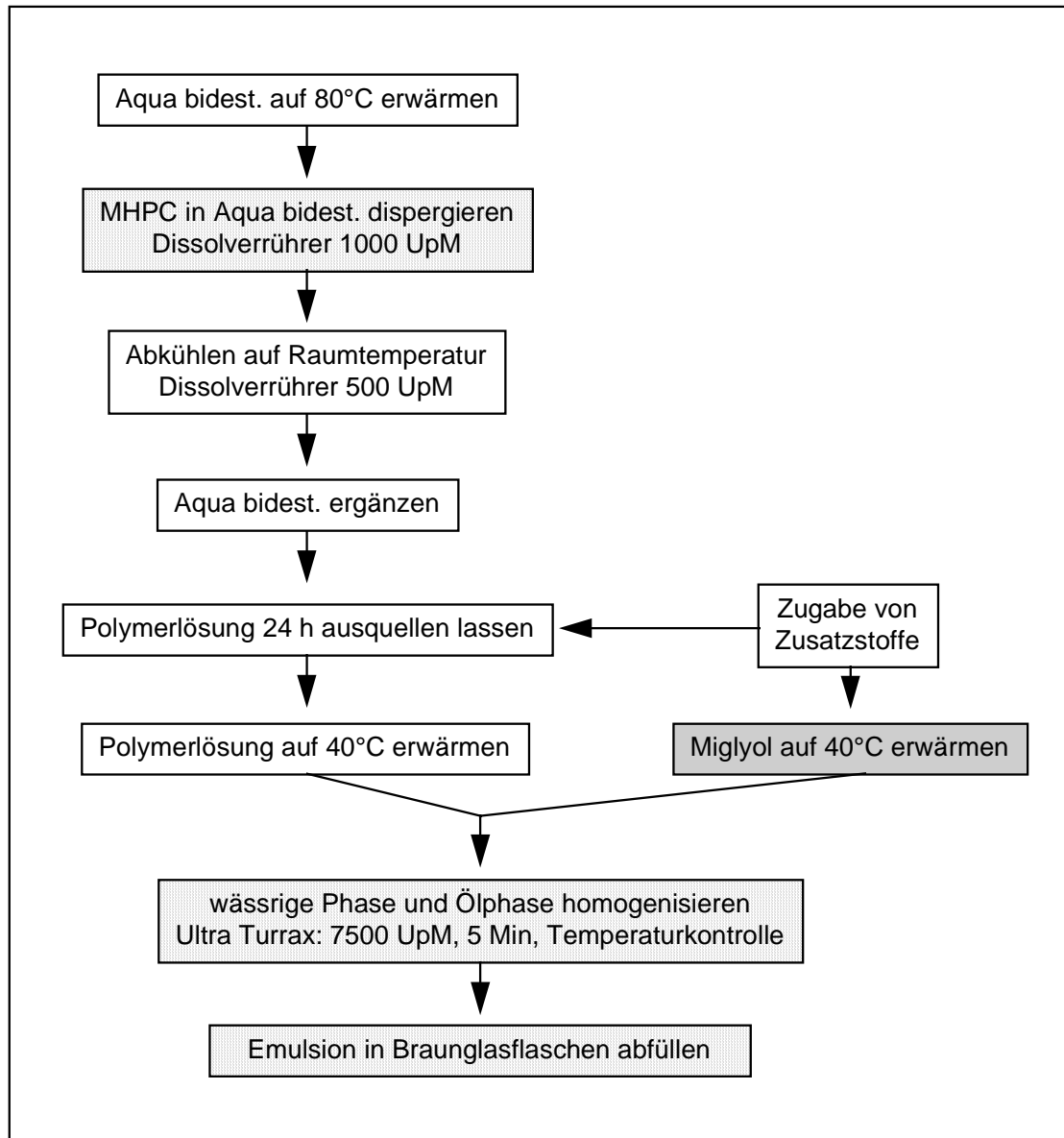


Abbildung 5.2-1 Herstellschema für MHPC-Polymerlösungen und MHPC-Emulsionen

### Geräte

- Rührgerät RW 16 basic, IKA Labortechnik, D-Staufen, mit Drehzahlmesser (Eigenbau)
- DissolVERRührer R 1310, IKA Labortechnik, D-Staufen
- Propellerrührer R 1343, IKA Labortechnik, D-Staufen
- Ultra-Turrax TP 1810, 170 W, max. 20000 UpM, IKA Labortechnik, D-Staufen
- Rotor-Stator Dispergierwerkzeug S25 KR 176, Rotordurchmesser: 12.7 mm, Statordurchmesser: 18 mm, IKA Labortechnik, D-Staufen
- Thyristor Regler, Jahnke und Kunkel, D-Staufen
- Haake F3C Thermostat, Haake, D-Karlsruhe



## 5 Experimenteller Teil

Konzentrationsangaben im Text und in den Grafiken für MHPC, Ethanol und Ibuprofen beziehen sich immer auf den Gehalt in % m m<sup>-1</sup> in der wässrigen Phase bzw. der Ölphase der Emulsionen. Das Phasenvolumenverhältnis der Emulsionen wird folgendermaßen definiert:

$$\phi_{MCT} = \frac{V_{MCT}}{V_{PM} + V_{MCT}}$$

$\phi_{MCT}$  Phasenvolumenverhältnis [-]  
 $V_{MCT}$  Volumen der Ölphase [cm<sup>3</sup>]  
 $V_{PM}$  Volumen der wässrigen Phase [cm<sup>3</sup>]

Die Verteilung von Ethanol zwischen wässriger Phase und Ölphase wurde bei der Angabe des Phasenvolumenverhältnis vernachlässigt. Tabelle 5.2-1 zeigt eine Übersicht der Zusammensetzung der untersuchten Systeme.

Polymerlösungen $\phi = 0$									
MHPC	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Ethanol	0	2.5	5	10	15	20	30	40	50
MCT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Wasser	97.5	95	92.5	87.5	82.5	77.5	67.5	57.5	47.5
Emulsionen $\phi = 0.2$									
MHPC	2	2	2	2	2	2	2	2	2
EtOH	0	2	4	8	12	16	24	32	40
MCT	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Wasser	78	76	74	70	66	62	54	46	38
Emulsionen $\phi = 0.4$									
MHPC	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
EtOH	0	1.5	3	6	9	12	18	24	30
MCT	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Wasser	58.5	57	55.5	52.5	49.5	46.5	40.5	34.5	28.5
Emulsionen $\phi = 0.6$									
MHPC	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EtOH	0	1	2	4	6	8	12	16	20
MCT	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Wasser	39	38	37	35	33	31	27	23	19

Tabelle 5.2-1 Zusammensetzung der ethanolhaltigen MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910-Lösungen und Emulsionen. Alle Angaben in % m m<sup>-1</sup>.

## 5 Experimenteller Teil

Tabelle 5.2-2 zeigt die Zusammensetzung der ibuprofenhaltigen Emulsionen. Das Phasenvolumenverhältnis beträgt für alle Emulsionen 0.4, die Ibuprofenkonzentration der Ölphase immer 5 % m m<sup>-1</sup>. Zur Herstellung der Ölphasen der Emulsionen wird Ibuprofen unter Erwärmung auf 50 °C in MCT gelöst.

MHPC	1.5	1.5	1.5	1.5
Ethanol	(-)	3	6	12
Ibuprofen	2	2	2	2
MCT	38	38	38	38
Wasser	58.5	55.5	52.5	46.5

*Tabelle 5.2-2 Zusammensetzung der ibuprofenhaltigen MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Emulsionen. Alle Angaben in % m m<sup>-1</sup>.*

### 5.3 Methoden

#### 5.3.1 Verteilungsverhalten

Um das Verteilungsverhalten der einzelnen Komponenten zwischen hydrophiler und lipophiler Phase zu beschreiben werden Ethanol-Wasser-MCT Mischungen hergestellt. Der MCT-Anteil der Mischung beträgt jeweils 20 % m m<sup>-1</sup>, der Wasser-Ethanol-Anteil 80 % m m<sup>-1</sup>. Die Mischungen werden geschüttelt und anschließend 10 Minuten bei 5000 Upm zentrifugiert. Von den einzelnen Phasen wird die Dichte, der Wassergehalt mittels Karl-Fischer-Titration (KF) und der Gehalt an flüchtigen Komponenten mittels thermogravimetrischer Messungen (TG) bestimmt. Der Wassergehalt der Phasen ergibt sich direkt aus der KF-Titration, der Ethanolgehalt entspricht der Differenz aus TG- und KF-Messung und der MCT-Gehalt errechnet sich zu 100 - TG Messung. Tabelle 5.3-1 zeigt die Übersicht der Untersuchungsergebnisse.

## 5 Experimenteller Teil

Mischung % [m m <sup>-1</sup> ]			Dichte [g cm <sup>-3</sup> ]		c Wasser [g cm <sup>-3</sup> ]		c Ethanol [g cm <sup>-3</sup> ]		c MCT [g cm <sup>-3</sup> ]	
Zweiphasensysteme										
H <sub>2</sub> O	EtOH	MCT	hydrophile Phase	lipophile Phase	hydrophile Phase	lipophile Phase	hydrophile Phase	lipophile Phase	hydrophile Phase	lipophile Phase
80	0	20	0,9979	0,9455	97,98	0,33	0,00	0,00	1,00	94,46
77,5	2,5	20	0,9923	0,9452	92,96	0,26	4,57	0,08	0,89	94,40
75	5	20	0,9871	0,9450	90,57	0,26	6,53	0,15	0,79	94,31
70	10	20	0,9784	0,9445	84,43	0,30	12,01	0,70	0,59	93,68
65	15	20	0,9706	0,9439	77,96	0,33	18,29	0,56	0,00	93,73
60	20	20	0,9622	0,9431	70,58	0,21	24,44	0,77	0,38	93,56
40	40	20	0,9158	0,9387	46,49	0,63	44,10	2,80	0,18	90,68
20	60	20	0,8593	0,9319	21,21	0,77	62,19	4,30	1,72	88,35
15	65	20	0,8455	0,9277	15,98	0,83	63,70	5,09	4,06	87,08
10	70	20	0,8342	0,9192	10,32	1,05	62,20	10,76	10,09	80,34
Einphasensysteme										
5	75	20	0,8329		4,30		59,56		19,66	
2,5	77,5	20	0,8255		2,16		60,64		19,98	
0	80	20	0,8186		0,11		63,89		18,09	

*Tabelle 5.3-1 Dichte, Wasser-, Ethanol- und MCT-Gehalt hydrophiler und lipophiler Phasen sowie Einphasensysteme*

### 5.3.2 Wassergehalt

Der Wassergehalt von MHPC-Lösungen und Emulsionen wird nach Karl-Fischer bestimmt. Die Emulsionen werden vor der Messung durch zehnmaliges Umschütteln normiert redispergiert. Die Proben werden in 20 bis 40 ml Methanol p.a. (Merck, D-Darmstadt) dispergiert und mit Hydranal Composite 5 (Riedel de Häen, D-Seelze) titriert. Die Kalibrierung erfolgt mit Hydranal Standard (Riedel de Häen, D-Seelze). Pro Probe werden mindestens 3 Bestimmungen durchgeführt. Die angegebenen Werte stellen Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (Stabw) aus 3 Messungen dar.

#### Gerät

- 701 KF Titrino mit 703 TI Titrierstand, Metrohm, D-Filderstadt

## 5 Experimenteller Teil

---

### 5.3.3 Bestimmung der gesamtflüchtigen Komponenten

Die gesamtflüchtigen Komponenten von MHPC-Lösungen und MHPC-Emulsionen werden thermogravimetrisch bestimmt. Die Emulsionen werden vor der Messung durch zehnmaliges Umschütteln normiert redispersiert. 5.00 - 10.00 mg Probe werden in offenen Aluminiumtiegel (C3 Analysentechnik, D-Baldheim) eingewogen und auf 130 °C ( $5\text{ °C min}^{-1}$ , Haltezeit 15 min) bis zur Massenkonstanz aufgeheizt. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit werden 3 Messungen vorgenommen, die weiteren Messungen werden als Einzelmessungen vorgenommen. Die Massenkalisierung erfolgt mit einem 20 mg Gewichtsstück, die Temperaturkalibrierung mit Indium und Zinn.

#### Gerät

- TG DTA 220 mit Diskstation (Seiko, J-Tokyo)

### 5.3.4 Dichte

Die Dichten von MHPC-Lösungen werden nach Kratky bei  $20 \pm 0.5\text{ °C}$  bestimmt. Dabei ist die Dichte von Gasen und Flüssigkeiten, die sich in einem U-Rohr mit konstantem Volumen befinden, proportional zur Eigenfrequenz und Schwingdauer des zur ungedämpften Schwingung angeregten Systems [DMA 46]. Zur Entfernung von Luftblasen werden die Proben gegebenenfalls 5 Minuten bei 5000 Upm zentrifugiert. Bei den konzentrationsabhängigen Messreihen wird mit der niedrigsten MHPC-Konzentration begonnen. Danach wird die nächst höhere MHPC-Konzentration vermessen. Vor jeder Messung wird die Apparatur mehrmals mit der zu vermessenden Lösung gespült. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt mit Wasser ( $\rho_{\text{Wasser}} = 0.9980 (\pm 0.0001)\text{ g cm}^{-3}$ ) und Luft ( $\rho_{\text{Luft}} = 0.0009 (\pm 0.0001)\text{ g cm}^{-3}$ ). Pro Probe werden mindestens 3 Bestimmungen durchgeführt. Die angegebenen Werte stellen Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (Stabw) aus 3 Messungen dar.

#### Gerät

- Rechnender digitaler Dichtemesser mit Thermostat DMA 46, Anton Paar, A-Graz

## 5 Experimenteller Teil

### 5.3.5 Brechungsindex

Brechungsindizes werden zur Auswertung der ellipsometrischen Daten benötigt. Sie werden entsprechend EAB 1997 bei  $20 \pm 0.5$  °C bestimmt. In Abbildung 5.3-1 sind die Brechungsindizes für Ethanol-Wasser Mischungen und 2.5 %ige MHPC-Lösungen dargestellt.

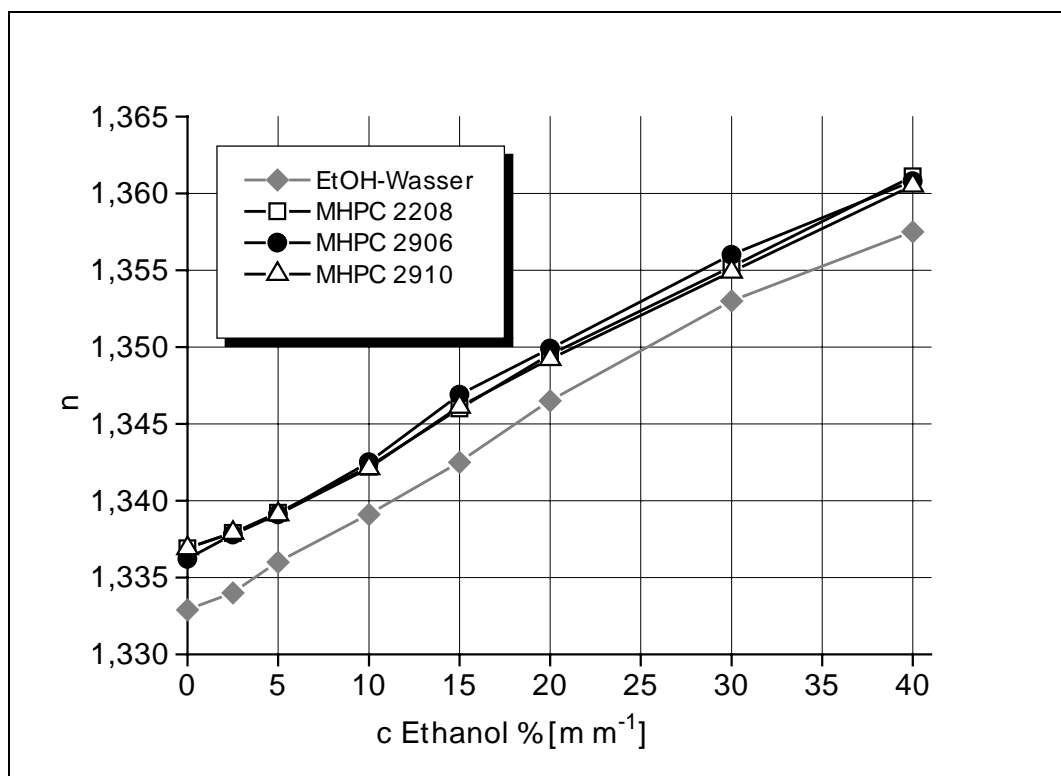


Abbildung 5.3-1 Brechungsindizes von Ethanol-Wasser-Mischungen und 2.5%igen MHPC-Lösungen.

### Geräte

- Abbe Refraktometer mit temperierbarem Fuss, Zeiss, D-Wetzlar
- Haake F3C Thermostat mit Kompressor, Steuereinheit Haake PG 20, Haake, D-Karlsruhe

### 5.3.6 Trübungsmessungen

Die Trübung von MHPC-Lösungen wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 600 nm bestimmt, bei der MHPC keine Eigenadsorption zeigt. Der Nullabgleich des Photometers erfolgt gegen Wasser. Isotherme Messungen erfolgen bei  $20 \pm 0.5$  °C. Pro Probe werden 3 Bestimmungen durchgeführt. Die angegebenen Werte stellen

## 5 Experimenteller Teil

Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (Stabw) aus 3 Messungen dar. Zur Bestimmung der temperaturabhängigen Trübungsparameter werden die wässrigen MHPC-Lösungen in einem Temperaturbereich von 20 - 90 °C aufgeheizt bzw. abgekühlt. Die Aufheizrate betrug  $2.0 \pm 0.02 \text{ °C min}^{-1}$ , die Abkühlrate  $-1.9 \pm 0.01 \text{ °C min}^{-1}$ . Die Temperaturbereiche für ethanolhaltige MHPC-Lösungen betrugen: 0 - 5 % Ethanol: 20 - 90 °C, 10 % Ethanol: 20 - 85 °C, 15 % Ethanol: 20 - 80 °C. Die Temperaturmessung der Probe erfolgt direkt in der Küvette. Mess- und Vergleichsküvette werden mit PVC-Gummistopfen abgedichtet. Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messungen ( $n = 3$ ) erfolgt am Beispiel einer 5 %igen MHPC 2208 Lösung. Alle weiteren Messungen stellen Einzelmessungen dar. Abbildung 5.3-2 zeigt die Qualifizierung der temperaturabhängigen Trübungsmessungen.

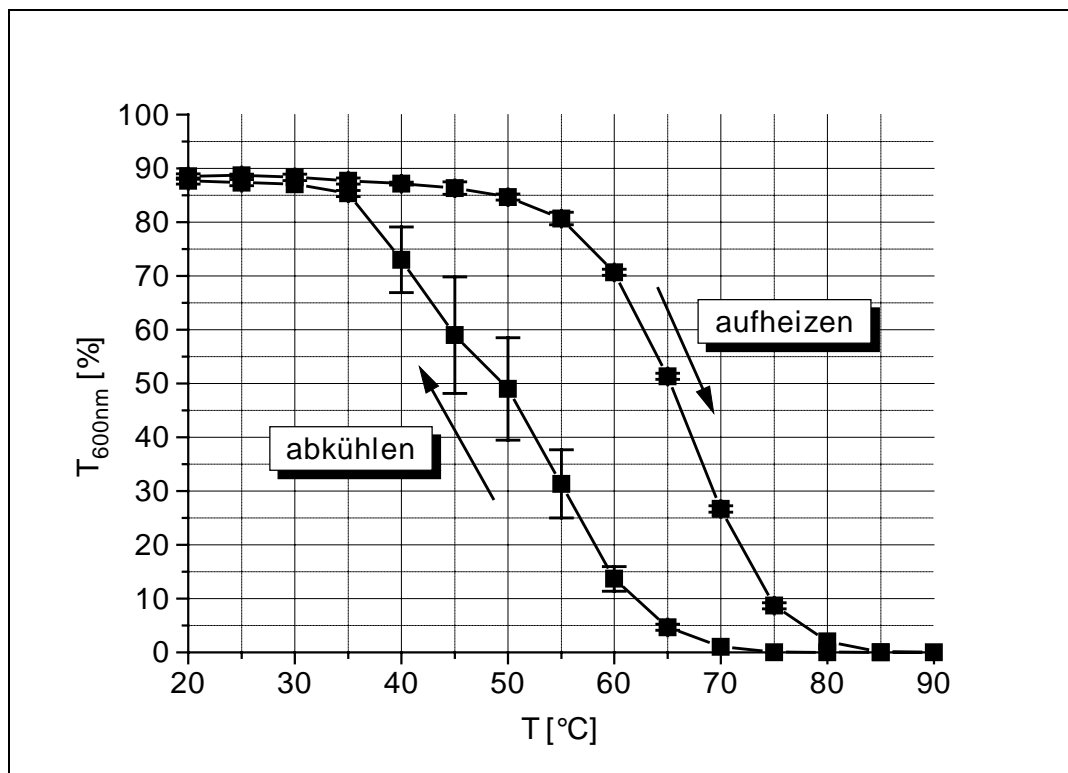


Abbildung 5.3-2 Qualifizierung der temperaturabhängigen Trübungsmessungen am Beispiel einer 5%igen MHPC 2208 Lösung ( $n = 3$ ).

### Geräte

- Zeiss Spektralphotometer DMR 10 mit Temperierblock für Küvetten, Zeiss, D-Wetzlar
- Präzisionsquarzküvetten (Schichtdicke 1cm), Hellma, D-Mühlheim
- Haake F3C Thermostat mit Kompressor, Steuereinheit Haake PG 20, Haake, D-Karlsruhe
- Digitalthermometer, Amarell Electronic, D-Kreuzwertheim

## 5 Experimenteller Teil

---

### 5.3.7 Tensiometrie

#### 5.3.7.1 Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannungen von Ethanol-Wasser-Mischungen und ethanolhaltigen MHPC-Lösungen werden nach der Wilhelmy-Platten-Methode bestimmt. Die Mess-temperatur betrug  $20 \pm 0.5$  °C. Alle verwendeten Glasgefäße und die Wilhelmyplatte werden vor jeder Messung sorgfältig mit Isopropanol gereinigt. Die Platte wird anschließend ausgeglüht. Die Äquilibrierzeit beträgt fünf Minuten. Zur Überprüfung der Sauberkeit der Messapparatur wird vor jeder Messreihe die Oberflächenspannung von bidestilliertem Wasser bestimmt. Der Wasserwert betrug  $72.8 \pm 0.8$  mN m<sup>-1</sup>. Die angegebenen Oberflächenspannungswerte stellen Mittelwerte aus 10 Einzelmessungen dar, die automatisch im Abstand von 10 Sekunden aufgenommen werden.

#### Geräte

- Prozessor Tensiometer K12, Krüss, D-Hamburg
- Haake F3C Thermostat mit Kompressor, Steuereinheit Haake PG 20, Haake, D-Karlsruhe

#### 5.3.7.2 Dynamische Grenzflächenspannung

Die dynamischen Grenzflächenspannungen zwischen MCT und Ethanol-Wasser-Mischungen, bzw. ethanolhaltigen MHPC-Lösungen werden mit der ADSA-Methode (axissymmetric drop shape analysis) ermittelt. Bei dieser Methode wird die Ober- oder Grenzflächenspannung aus dem Profil eines statisch an einer Kapillare hängenden Tropfens (pendant drop) bestimmt. Grundlage der Messung ist die Gauss-Laplace Gleichung:

## 5 Experimenteller Teil

---

$$\gamma \cdot \left| \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right| = \Delta p$$

$$\Delta p = \Delta p_0 + \Delta \rho \cdot g \cdot h$$

$\gamma$	Grenzflächenspannung [ $\text{N m}^{-1}$ ]
$r_1$ $r_2$	Krümmungsradien des Tropfen [m]
$\Delta p$	Druckdifferenz über der Grenzfläche [Pa]
$\Delta p_0$	Druckdifferenz zur Referenzebene [Pa]
$\Delta \rho$	Dichtedifferenz zwischen den Phasen [ $\text{kg m}^{-3}$ ]
$g$	Erdbeschleunigung [ $9.806 \text{ m s}^{-2}$ ]
$h$	vertikale Höhe des Tropfens [m]

Zur Messung der Grenzflächenspannung wird MCT, als die Flüssigkeit mit niedrigerer Dichte in eine temperierbare Küvette gegeben. Aus den Ethanol-Wasser-Mischungen bzw. ethanolhaltigen MHPC-Lösungen, als Flüssigkeiten mit höherer Dichte, wird der „hängende“ Tropfen gebildet. Der Tropfen wird mit Hilfe einer Dosierpumpe und einer vertikal zur Messküvette angeordneten Kapillare in MCT gebildet. Die Projektion des Tropfens wird durch eine Videokamera aufgenommen und an einen Computer weitergeleitet. Dort wird das Tropfenprofil durch numerische Simulation bestimmt. Sofort nach Einbringen des Tropfens wird das Auswerteprogramm gestartet. Eine ausführliche Beschreibung der Methode findet sich bei [Möbius, 1998].

### Geräte

- Pendant drop instrument, Sintech, D-Berlin
- Auswertesoftware ADSA for sun OS Vers 1.0, C-Ontario
- Lauda C6 Thermostat, D-Lauda

Alle verwendeten Glasgeräte werden vor der Messung mit 96%iger Schwefelsäure gereinigt. Die Verdünnungsreihen für MHPC wurden ausgehend von einer 1%igen Stammlösung volumetrisch hergestellt. Zur Überprüfung der Sauberkeit der Messapparatur wird vor jeder Messreihe die Grenzflächenspannung zwischen bidestilliertem Wasser und MCT bestimmt (Abbildung 5.3-3). Die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und MCT im Gleichgewicht, ermittelt durch die Langzeitznäherung, betrug  $25.4 \text{ mN m}^{-1}$ . Die Lösungen werden einmal bei  $20^\circ\text{C}$  vermessen. Die Messzeit beträgt jeweils 10 Minuten. Bei den konzentrationsabhängigen Messreihen wird mit der niedrigsten MHPC-Konzentration begonnen. Danach wird die nächst höhere MHPC-Konzentration vermessen. Vor jeder Messung wird die Apparatur mehrmals mit der zu vermessenden Lösung gespült.



## 5 Experimenteller Teil

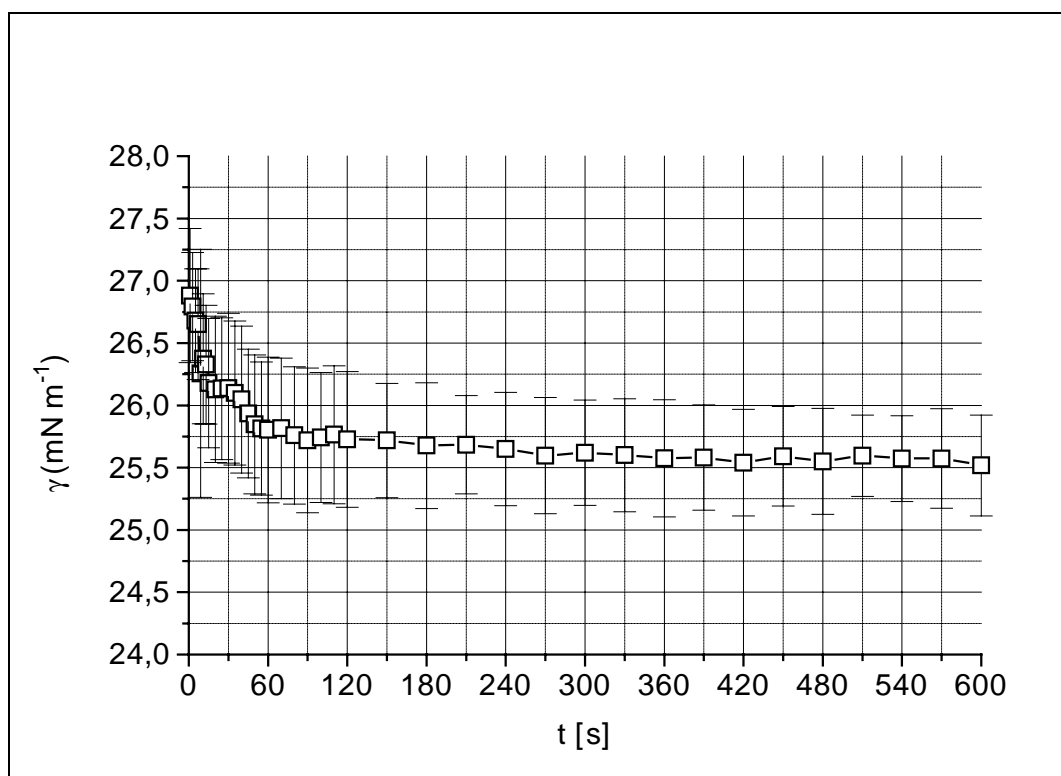


Abbildung 5.3-3 dynamische Grenzflächenspannung zwischen Wasser und MCT ( $n = 10$ )

### Auswertung der Messergebnisse:

Zur Erstellung von Adsorptionsisothermen werden die Grenzflächenspannungen im dynamischen Gleichgewicht  $\gamma_{\text{eq}}$  nach „unendlicher“ Äquilibrierzeit benötigt. Die Bestimmung von  $\gamma_{\text{eq}}$  wird mit der Langzeitnäherung nach Hansen-Joos [Hansen, 1960, Joos 1982, Makievski, 1997] durchgeführt. Es gilt:

$$\left( \frac{d\gamma}{d\left| \frac{1}{\sqrt{t}} \right|} \right)_{t \rightarrow \infty} = \frac{R \cdot T \cdot \Gamma^2}{c} \cdot \sqrt{\frac{\pi}{4 \cdot D}}$$

$\gamma$	Grenzflächenspannung [ $\text{N m}^{-1}$ ]
$t$	Zeit [s]
$R$	Gaskonstante [ $8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ]
$T$	absolute Temperatur [K]
$\Gamma$	adsorbierte Menge [ $\text{mol m}^{-2}$ ]
$c$	Polymerkonzentration [ $\text{mol l}^{-1}$ ]
$D$	Diffusionskoeffizient [ $\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$ ]

## 5 Experimenteller Teil

Trägt man  $\gamma$  gegen  $t^{-0.5}$  auf, so kann  $\gamma_{eq}$  aus dem linearen Kurventeil als Schnittpunkt mit der y-Achse extrapoliert werden. Abbildung 5.3-4 zeigt die Langzeitnäherung am Beispiel von unterschiedlich konzentrierten MHPC 2208-Lösungen.

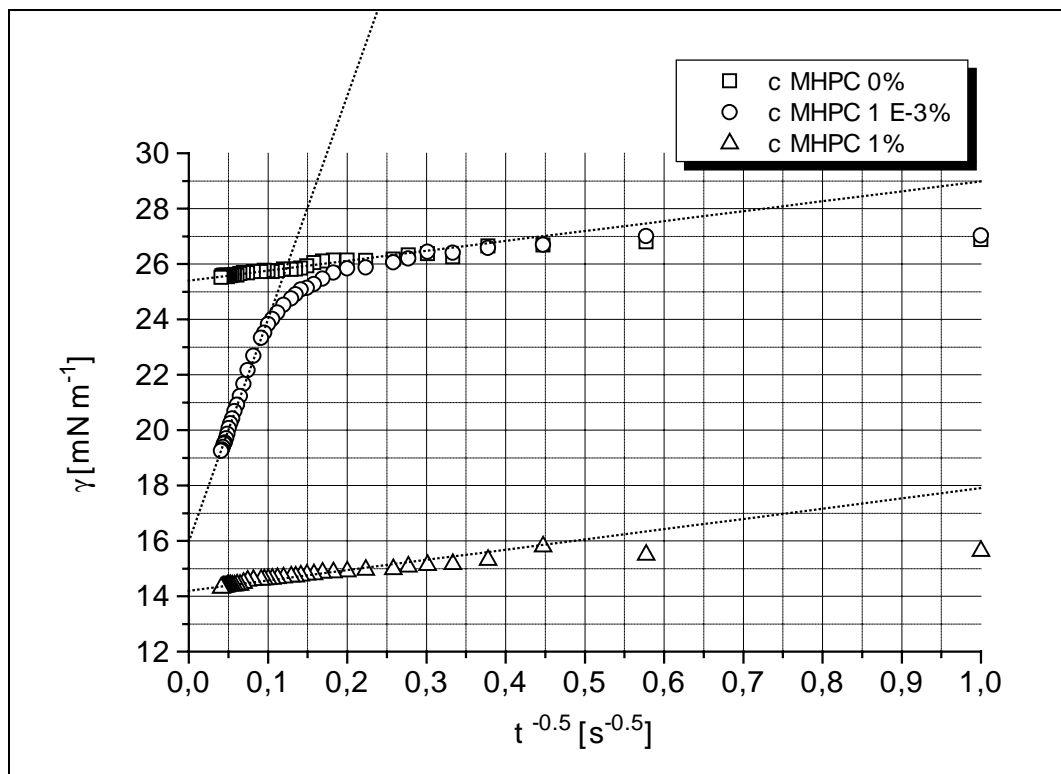


Abbildung 5.3-4  $\gamma$  vs.  $t^{0.5}$  Auftragung zur Ermittlung der Grenzflächenspannung im Gleichgewicht; Beispiel: MHPC 2208

### 5.3.8 Ellipsometrie

Mit Hilfe der Ellipsometrie wird die Dicke der MHPC-Adsorptionsschicht an der Oberfläche von MHPC-Lösungen bestimmt. Bei der hier verwendeten Methode wird monochromatisches Licht der Wellenlänge 532 nm elliptisch polarisiert und auf die Flüssigkeitsoberfläche gestrahlt. Der an der Oberfläche reflektierte Strahl gelangt über einen Analysator zum Detektor (PKSA Polarisator-Kompensator-Sample-Analysator Anordnung). Aus den durch die Nullellipsometrie gemessenen Änderungen der ellipsometrischen Winkel  $\Delta$  und  $\Psi$  des Lichtstrahls lassen sich durch numerische Simulation der folgenden Gleichung die Filmdicke und Brechungsindex der adsorbierten Schicht berechnen.

## 5 Experimenteller Teil

$$\frac{\tan \Psi \cdot e^{(i \cdot \Delta')}}{\tan \Psi \cdot e^{(i \cdot \Delta)}} = \frac{1 + i \cdot 4 \cdot \pi \cdot d \cdot \cos \phi_0 \cdot \sin^2 \cdot \phi \cdot n_2^2 \cdot M}{\lambda \cdot (n_2^2 - n_0^2) \cdot (n_0^2 \cdot \sin^2 \cdot \phi - n_2^2 \cdot \cos^2 \cdot \phi)}$$

$$M = n_0^2 + n_2^2 - \left| \frac{n_1^2 + n_0^2 \cdot n_2^2}{n_1^2} \right|$$

d	Filmdicke der adsorbierten Schicht [Å]
$\Delta \Delta'$	ellipsometrische Winkel von Wasser, bzw. der Probe [°]
$\Psi \Psi'$	ellipsometrische Winkel von Wasser, bzw. der Probe [°]
$\phi$	Einfallswinkel des eingestrahlten Lichtes hier 50° [°]
$\lambda$	Wellenlänge [nm]
$n_0$	Brechungsindex Luft [-]
$n_1$	Brechungsindex der adsorbierten Schicht [-]
$n_2$	Brechungsindex Lösungsmittel [-]
M	Quantität

### Geräte

- Multiskop Ellipsometer, Optrel, D-Berlin
- Mess- und Steuersoftware Multi, Optrel, D-Berlin
- Auswertesoftware Ellipsometry, Optrel, D-Berlin
- Teflonschalen und mattierte schwarze Glasplatten, Optrel, D-Berlin

Die zur Messung verwendeten Teflonschalen und Glasplatten werden vor jeder Messung in 96%iger Schwefelsäure gereinigt. Vor jeder Messreihe wird Wasser als Referenz vermessen. Die Messungen erfolgen bei Raumtemperatur. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wird jede Lösung mindestens dreimal vermessen. Vor Beginn der Messung wird die Flüssigkeitsoberfläche an der Stelle, an der der Laserstrahl in die Lösung eintritt, durch Absaugen mit einer Kapillare „gereinigt“. Sofort danach wird der Laserstrahl positioniert und die Messung gestartet. Die Messzeit beträgt 20 Minuten. Mit Hilfe der Auswertesoftware wurden aus den gemessenen ellipsometrischen Winkeln Filmdicke und Brechungsindex der adsorbierten Schicht berechnet.

### 5.3.9 Kapillarviskosimetrie

Die Viskosität von Ethanol-Wasser-Mischungen und niedrig konzentrierten MHPC-Lösungen im Viskositätsbereich zwischen  $10^{-3}$  und  $10^{-1}$  Pa s wird mit Hilfe der Kapillarviskosimetrie bestimmt. Die Messungen erfolgen nach EAB 1997 bei einer

## 5 Experimenteller Teil

---

Temperatur von  $20 \pm 0.5$  °C. Vor den Messreihen werden die Kapillaren sorgfältig mit Isopropanol gereinigt und anschließend mit Druckluft getrocknet. Bei den konzentrationsabhängigen Messreihen wird mit der niedrigsten MHPC-Konzentration begonnen. Danach wird die nächst höhere Konzentration vermessen. Vor jeder Messung wird die Kapillare mehrmals mit der zu vermessenden Lösung gespült. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit werden die Proben mindestens dreimal vermessen. Messgröße ist die Durchflusszeit eines definierten Probenvolumens. Die Viskosität errechnet sich dann aus der kinematischen Viskosität nach folgender Beziehung:

$$\eta = \rho \cdot \nu \quad \nu = k \cdot t$$

$\eta$	Viskosität [Pa s]
$\rho$	Dichte [ $\text{kg m}^{-3}$ ]
$\nu$	kinematische Viskosität [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ]
$t$	Durchflusszeit [s]
$k$	Kapillarkonstante [ $\text{m}^2 \text{s}^{-2}$ ]

Die Kapillaren werden so ausgewählt, dass die Durchflusszeiten der Proben im vom Hersteller angegebenen Messbereich lagen und eine Hagenbach-Korrektur der Durchflusszeiten nicht nötig ist.

### Geräte

- Ubbelode Kapillarviskosimeter Typen 0c, I und Ia, Schott Geräte, D-Hofheim
- Haake F3C Thermostat mit Kompressor, Steuereinheit Haake PG 20, Haake, D-Karlsruhe

### 5.3.10 Rotations- und Oszillationsrheologie

Das Fließverhalten der Polymerlösungen und Emulsionen wurde mit rotations- und oszillationsrheologischen Messungen untersucht. Dabei wird ein schubspannungsgesteuertes Rheometer verwendet. Die Emulsionen werden vor der Messung durch zehnmaliges Umschütteln normiert redispergiert.

### Geräte

- CVO-Rheometer mit CS-Steuereinheit und Temperiereinheit, Bohlin Instruments, D-Mühlacker

## 5 Experimenteller Teil

---

- Auswertesoftware: CS (1989) bzw. V05.40.10 (1997), Bohlin Instruments, D-Mühlacker
- Messgeometrie: Becher-Zylinder C 25 bzw. Kegel-Platte CP 4/40, Bohlin Instruments, D-Mühlacker

Die Fließkurven der Polymerlösungen und Emulsionen werden durch Rotationsmessungen mit der Becher-Zylinder Geometrie ermittelt. Die Messungen wurden bei einer Temperatur von  $20 \pm 0.1$  °C durchgeführt. Die Aufwärts- und Abwärtskurven werden durch logarithmische Änderung der Schubspannung erhalten. Die Messzeit beträgt  $600 \pm 60$  s. Die eingestellten Schubspannungsbereiche richten sich nach der Viskosität der Proben. Die Viskosität ergibt sich bei scherzeitunabhängigen Fließen aus der angelegten Schubspannung und der gemessenen Schergeschwindigkeit:

$$\eta = \frac{\tau}{D}$$

$\eta$	Viskosität [Pa s]
$\tau$	Schubspannung [Pa]
$D$	Schergeschwindigkeit [ $s^{-1}$ ]

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messungen wurden die Fließkurven von charakteristischen Proben, die einen möglichst großen Messbereich abdecken, dreimal aufgenommen. Alle weiteren Messungen stellen Einzelmessungen dar. Abbildung 5.3-5 zeigt die Qualifizierung der Rotationsmessungen.

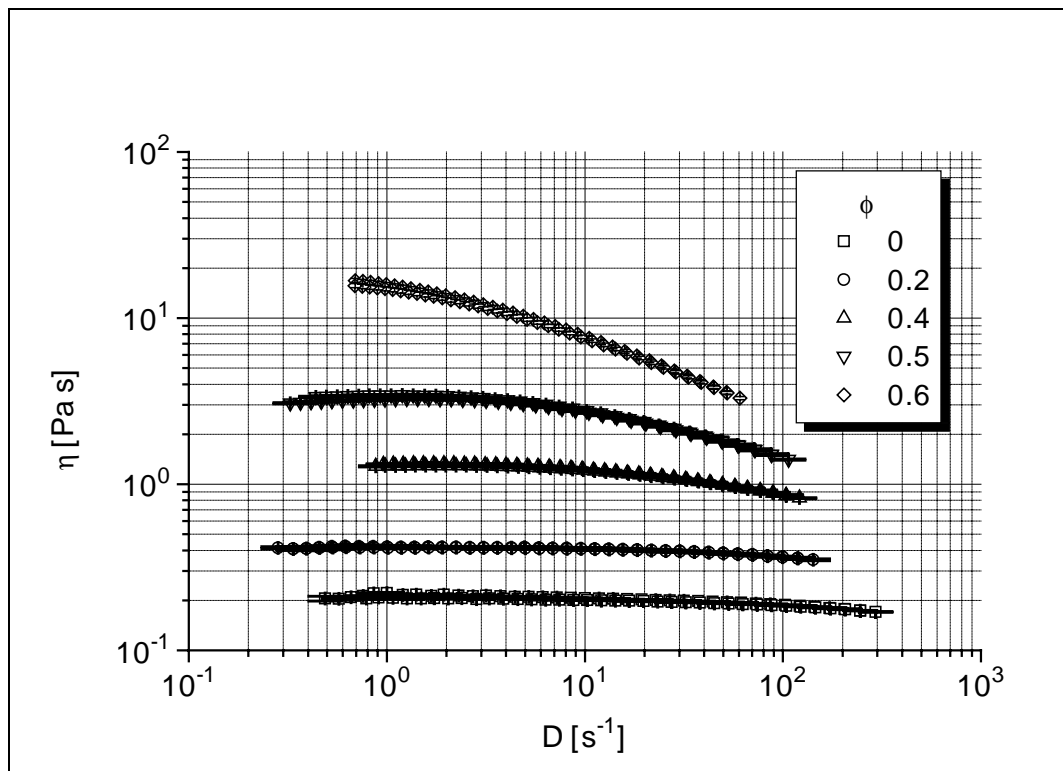


Abbildung 5.3-5 Qualifizierung der Rotationsmessungen. Dargestellt sind die Fließkurven von ethanolfreien MHPC-2208 Emulsionen in Abhängigkeit vom Phasen-volumenverhältnis.

Oszillationsmessungen bei  $20 \pm 0.1$  °C werden mit einer Kegel-Platte Geometrie durchgeführt. Die Messungen werden im linear-viskoelastischen Bereich der Proben bei einer Schubspannung von 5 Pa und einer Oszillationsfrequenz von 1 Hz durchgeführt. Gemessen wird der Phasenwinkel und die (komplexe) Deformation, aus denen die komplexe Viskosität sowie Speicher- und Verlustmodule berechnet werden. Zwischen den einzelnen Größen bestehen folgende Zusammenhänge [Metzger, 1992]:

## 5 Experimenteller Teil

---

$$\gamma(t) = \gamma \cdot \sin(\omega \cdot t + \delta)$$

$$G' = \frac{\tau}{\gamma} \cdot \cos \delta \quad G'' = \frac{\tau}{\gamma} \cdot \sin \delta$$

$$\eta^* = \sqrt{\eta' + \eta''} \quad \tan \delta = \frac{\eta'}{\eta''} = \frac{G''}{G'}$$

$\omega$	Kreisfrequenz [ $\text{rad s}^{-1}$ ] = $2 \pi \nu$
$\nu$	Oszillationsfrequenz [Hz]
$\gamma$	Deformation
$\tau$	Schubspannung [Pa]
$\eta^*$	komplexe Viskosität [Pa s]
$\eta'$	Realteil der Viskosität [Pa s]
$\eta''$	Imaginärteil der Viskosität [Pa s]
$\delta$	Phasenwinkel [°]
$G'$	Speichermodul [Pa]
$G''$	Verlustmodul [Pa]

Um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen, werden von charakteristischen Proben, die einen möglichst großen Messbereich abdecken drei Messungen vorgenommen. Alle weiteren Messungen stellen Einzelmessungen dar. Abbildung 5.3-6 zeigt die Qualifizierung der isothermen Oszillationsmessungen.

## 5 Experimenteller Teil

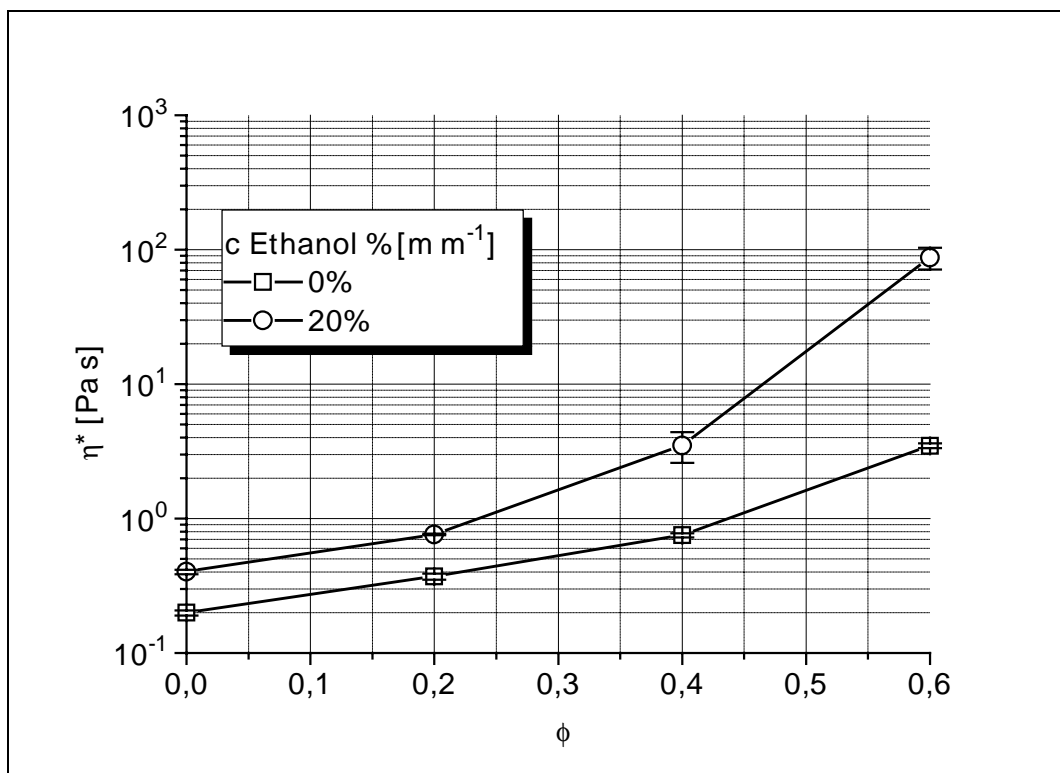


Abbildung 5.3-6 Qualifizierung der isothermen Oszillationsmessungen. Dargestellt sind die komplexen Viskositäten von MHPC 2280 Emulsionen in Abhängigkeit vom Phasenvolumenverhältnis und Ethanolgehalt der Wasserphase.

Die Thermogelierung von Polymerlösungen und Emulsionen wurde mit temperaturabhängigen Oszillationsmessungen bei einer Schubspannung von 5 Pa und einer Oszillationsfrequenz von 1 Hz verfolgt. Dabei wurden die ethanolfreien Proben in einem Temperaturbereich von 20 - 90 °C aufgeheizt bzw. abgekühlt. Die Aufheizrate beträgt  $2.0 \pm 0.01 \text{ °C min}^{-1}$ , die Abkühlrate  $-2.0 \pm 0.02 \text{ °C min}^{-1}$ . Die Temperaturbereiche für Ethanolhaltige MHPC-Lösungen betragen: 0 - 5 % Ethanol: 20 - 90 °C, 10 % Ethanol: 20 - 85 °C, 15 % Ethanol: 20 - 80 °C Um Verdunstungseffekte zu reduzieren wurden die Messungen mit der Becher-Zylinder Messgeometrie durchgeführt. Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messungen ( $n = 3$ ) erfolgt am Beispiel einer 5%igen MHPC 2208 Lösung. Alle weiteren Messungen stellen Einzelmessungen dar. Abbildung 5.3-7 zeigt die Qualifizierung der temperaturabhängigen Oszillationsmessungen.



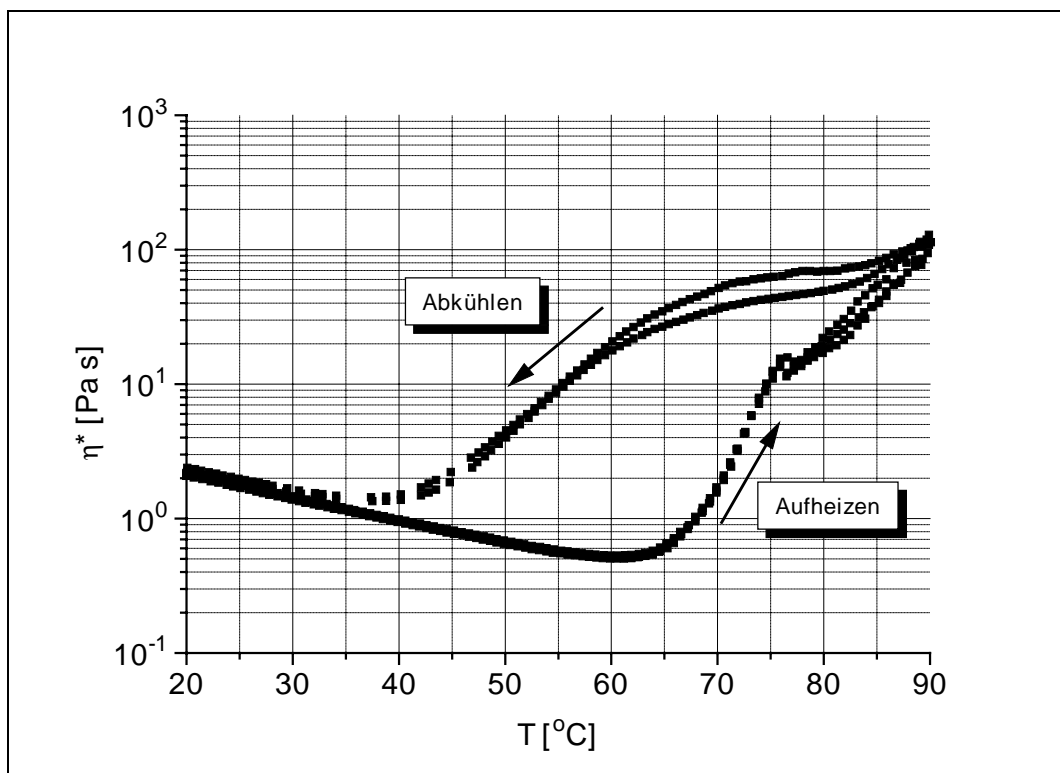


Abbildung 5.3-7 Qualifizierung der temperaturabhängigen Oszillationsmessungen am Beispiel einer 5 %igen MHPC 2208 Lösung ( $n = 3$ ).

### 5.3.11 Lichtmikroskopie

Mit Hilfe der Durchlichtmikroskopie wird die Tropfengröße und der Aggregationszustand der Emulsionen beurteilt. Vor der Probenentnahme werden die Emulsionen durch zehnmaliges Umschütteln normiert redispergiert. Etwa 10 mg Probe werden mit einem Glasstab entnommen und auf einen Objektträger übertragen. Ein möglichst dünner Emulsionsfilm wurde durch Abdeckung mit einem Deckgläschen erhalten. Das Präperat wird dann bei 100-facher Vergrößerung systematisch nach Instabilitäterscheinungen (ungewöhnlich große Tropfen, Ölabscheidung) durchsucht. Die Bestimmung der Tropfengrößen erfolgt bei 400-facher Vergrößerung mit einem Objektmikrometer. Zur Dokumentation wird ein charakteristischer Probenbereich bei 400 facher Vergrößerung fotografiert.

#### Gerät und Material

- Photopolarisationsmikroskop III, Zeiss, D-Oberkochen
- Objektmikrometer, Skaleneinteilung  $1 \mu\text{m}$
- Filmmaterial Kodak Ektachrom 160 T, Kodak, USA-Rochester

## 5 Experimenteller Teil

---

### 5.3.12 Transmissionselektronenmikroskopie

Mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) wird die Mikrostruktur der Emulsionen untersucht sowie die Tropfengröße grob abgeschätzt. Zur Herstellung der Replika werden ausgewählte Emulsionsproben, die vorher durch zehnmaliges Umschütteln normiert redispergiert wurden, auf Probenhaltern aus Gold in schmelzendem Stickstoff bei  $-210\text{ }^{\circ}\text{C}$  schockgefroren. Die Proben werden bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  und einem Druck von  $< 10^{-6}$  bar aufgebrochen und zunächst Platin/Kohle in einem Beschattungswinkel von  $45^{\circ}$  und einer Schichtdicke von 2 nm bedampft. Zur Stabilisierung werden die Proben anschliessend mit Kohle in einem Winkel von  $90^{\circ}$  und einer Schichtdicke von 20 nm bedampft. Die Replika werden in einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (1:1) gereinigt. Eine ausführliche Beschreibung der Methode findet sich bei [Heering, 1985]. Die Replika werden im Elektronenmikroskop bei einer Beschleunigungsspannung von 80 KV betrachtet ausgewertet. Charakteristische Probenstrukturen werden bei 3000-facher bis 27000-facher Vergrößerung fotografiert. Die Abschätzung der Tropfengröße erfolgt durch Auszählen der aufgebrochenen Öltropfen.

#### Geräte und Material

- Gefrierbruchanlage BAF 400 D, Balzers AG, FI-Balzers
- Elektronenmikroskop Philips EM 300, Philips, D-Kassel
- Filmmaterial Kodak Scientia 23 D 56 P 3, Kodak, USA-Rochester

### 5.3.13 Laserdiffraktometrie

Die Bestimmung der Tropfengrößenverteilung der Emulsionen erfolgt mit Hilfe der Laserdiffraktometrie. Der Messbereich liegt bei Verwendung einer Fourierlinse mit einer Brennweite von 100 mm zwischen 0.5 und  $180\text{ }\mu\text{m}$ . Vor der Messung werden die Proben durch zehnmaliges Umschütteln normiert redispergiert. Mit einem Glasstab werden etwa 50 mg Probe entnommen und in die mit 100 ml gereinigten Wasser gefüllte Dispergierzelle gegeben. Die Rührergeschwindigkeit wird auf „mittel“ eingestellt. Vor jeder Messreihe wird der Laser ( $\lambda = 632\text{ nm}$ ) justiert. Eventuell wird die Zählrate (obscuration) durch weitere Probenzugabe oder Verdünnung mit Wasser auf einen optimalen Wert eingestellt. Sofort im Anschluss an die Probenaufgabe wird die Messung gestartet. Das Messergebnis wird sowohl nach Mie als auch nach Fraunhofer ausgewertet. Für die Auswertung nach Mie wird ein relativer Brechungsindex von  $n = 1.075$  zu Grunde gelegt. Der Adsorptionsfaktor wird mit 0.1 festgelegt [Malvern, 1989]. Die Messwerte werden an eine modellunabhängige Volumenvverteilung angepasst. Die Tropfengrößenverteilungen

## 5 Experimenteller Teil

---

der Emulsionen werden durch die Angabe der Tropfendurchmesser der Volumendurchgangssummen  $D(3) 10 \%$ ,  $D(3) 50 \%$  und  $D(3) 90 \%$  bzw. durch die Spannweite der Verteilungen charakterisiert. Jede Probe wird mindestens zweimal bei Raumtemperatur gemessen. Eine umfassende Darstellung und kritische Bewertung der Messmethode findet sich bei [Müller, 1997].

### Gerät

- Mastersizer MS 20, Malvern, GB-Worcs
- Nassdispergierzelle MS 15, Malvern, GB-Worcs
- Fourierlinse 100 mm, Malvern, GB-Worcs
- Auswertesoftware SB 09, Malvern, GB-Worcs

### Verdünnungsstabilität

Die Verdünnungsstabilität der Emulsionen ist sowohl für die Reproduzierbarkeit der laserdiffraktometrischen Tropfengrößenbestimmungen als auch die Freisetzungsuntersuchungen eine wichtige Voraussetzung. Die Prüfung auf die Verdünnungsstabilität der Emulsionen wird in der Dispergierzelle des Laserdiffraktometers durch Bestimmung der Tropfengrößen in definierten Zeitabständen nach der Probenaufgabe (5, 10, 20, 30, 45 und 60 min) durchgeführt. Ein Maß für die Verdünnungsstabilität sind hierbei die relativen Tropfendurchmesser als Verhältnis der  $D(3)$  Durchmesser zur Zeit  $t$  zu den  $D(3)$  Durchmessern nach der Probenaufgabe. Nach 5, 10, 20 und 30 min konnte keine Veränderung der  $D(3)$  Durchmesser festgestellt werden. In Tabelle 5.3-2 ist der Einfluss von MHPC-Typ, Ethanolgehalt der wässrigen Phase und Phasenvolumenverhältnis auf die relativen Tropfendurchmesser der Emulsionen nach einstündigem Verbleib in der Dispergierzelle des Laserdiffraktometers zusammengefasst. Mit Ausnahme der  $D(3) 90 \%$  Tropfendurchmesser der 20 % ethanolhaltigen MHPC 2910 Emulsion mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 zeigen alle Emulsionen nur eine geringfügige Änderung der Tropfendurchmesser.

## 5 Experimenteller Teil

MHPC	EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	D(3)10 % <sub>re</sub>	D(3)50 % <sub>re</sub>	D(3)90 % <sub>re</sub>	D(3)10 % <sub>re</sub>	D(3)50 % <sub>re</sub>	D(3)90 % <sub>re</sub>	D(3)10 % <sub>re</sub>	D(3)50 % <sub>re</sub>	D(3)90 % <sub>re</sub>
		$\phi = 0.2$			$\phi = 0.4$			$\phi = 0.6$		
2208	0	1.01	1.04	1.13	1.03	1.00	0.99	1.03	1.00	0.98
	20	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2906	0	1.01	1.05	1.16	0.96	0.99	1.04	1.00	1.00	1.00
	20	1.00	1.00	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00	1.00	1.00
2910	0	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00	0.99	1.01	1.00	1.00
	20	1.04	1.05	42.55	1.01	1.00	1.00	1.01	1.00	1.01

*Tabelle 5.3-2 Einfluss des MHPC-Typs, Ethanolgehalt der wässrigen Phase und Phasenvolumenverhältnis auf die relativen Tropfendurchmesser der Emulsionen nach einstündigem Verbleib der Emulsionen in der Dispergierzelle des Laserdiffraktometers.*

### 5.3.14 Stabilitätsuntersuchungen

#### 5.3.14.1 Lagerstabilität

Isotherme Lagerung der Emulsionen erfolgt bei einer Temperatur von 20 °C in einem Klimaraum. Dazu werden 200 g Emulsion direkt nach der Herstellung in 200 ml Braunglasflaschen (Wepa, D-Hannover) abgefüllt und eingelagert. Die Stabilität der Emulsionen wird während der insgesamt 12-monatigen Lagerung makroskopisch einmal pro Monat bewertet.

Die Lagerung zwischen -5 °C und 40 °C im periodischen 12-stündigen Wechsel erfolgt in einem programmierbaren Kühlbrutschrank. 15 g Emulsionsproben werden direkt nach der Herstellung in 20 ml Injektionsflaschen (Scherf Chroma, D-Ostheim) abgefüllt, mit PVC-Stopfen (Scherf Chroma, D-Ostheim) verschlossen und mit Aluminiumbördelkappen (Scherf Chroma, D-Ostheim) verbördelt. Die Beurteilung der Stabilität erfolgte makroskopisch einmal wöchentlich sowie durch laserdiffraktometrische Tropfengrößenbestimmung in Kombination mit Lichtmikroskopie direkt nach der Herstellung sowie nach ein-, drei- und sechsmonatiger Lagerung.

#### 5.3.14.2 Autoklavierstabilität

15 g Emulsionsproben werden direkt nach der Herstellung in 20 ml Injektionsflaschen (Scherf Chroma, D-Ostheim) abgefüllt, mit PVC-Stopfen (Scherf Chroma, D-Ostheim) verschlossen und mit Aluminiumbördelkappen (Scherf Chroma, D-Ostheim) verbördelt. Die 15-minütige Autoklavierung erfolgt in einem Wandautoklaven bei einer Temperatur von 121 °C und einem Druck von 2 bar. Als Inprozesskontrolle werden die Temperatur und der Druck aufgezeichnet. Die

## 5 Experimenteller Teil

---

Beurteilung der Autoklavierstabilität erfolgte makroskopisch sowie durch laserdiffraktometrische Tropfengrößenbestimmung in Kombination mit Lichtmikroskopie direkt nach der Herstellung sowie nach der Autoklavierung. Zusätzlich wurden die Emulsionen nach der Autoklavierung bei 20 °C gelagert und über einen Zeitraum von sechs Monaten einmal monatlich makroskopisch beurteilt.

### Geräte

- Kühl-Brutschrank Typ 3401, Rubarth GmbH, D-Laatzen
- Wandautoklav, Fedegari SPA, Ch-Zürich

### 5.3.14.3 Stabilitätsprüfungen

Die makroskopische Prüfung der Emulsionen erfolgt visuell direkt im Lagergefäß und beinhaltete folgende Kriterien:

- homogenes Aussehen der Emulsionen.
- Bildung einer Rahmschicht im oberen Teil des Lagergefäßes
- Bildung eines Ölfilms oder einer Ölschicht
- Phasentrennung

Die mikroskopische Prüfung erfolgt nach 5.3.11.

Die laserdiffraktometrische Bestimmung der Tropfengrößen erfolgt nach 5.3.13. Als Stabilitätsparameter werden die relativen Tropfendurchmesser nach Lagerung bzw. Autoklavierung im Vergleich zu denen nach der Herstellung folgendermaßen berechnet:

$$D(3)90\%_{rel} = \frac{D(3)90\%_{L(A)}}{D(3)90\%_H}$$

D(3) 90 % <sub>rel</sub>	relativer Tropfendurchmesser
D(3) 90 % <sub>L(A)</sub>	Tropfendurchmesser nach Lagerung bzw. Autoklavierung [µm]
D(3) 90 % <sub>H</sub>	Tropfendurchmesser nach Herstellung [µm]

### 5.3.15 Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzung von Ibuprofen aus den Öltropfen der Emulsionen erfolgt in situ durch Messung der pH-Wertänderung eines alkalischen Akzeptormediums.

## 5 Experimenteller Teil

Dazu wird mit einer Einwegspritze eine genau abgewogene Menge Emulsion in 200 ml einer 1 mM Natriumhydroxid Lösung ( $\text{pH} = 11$ ) gegeben. Die Messtemperatur beträgt  $20 \pm 0.5$  °C. Vor jeder Messreihe wurde die pH-Messkette bei 20 °C mit Standardpufferlösungen kalibriert (Titrisol pH 4 und pH 10, Merck KGaH, D-61271 Darmstadt). Das Akzeptormedium wird durch Lösen einer entsprechenden Menge Natriumhydroxid (NaOH p.A., Merck KGaH, D-Darmstadt) in bidestilliertem Wasser für jede Messreihe frisch hergestellt. Unter Rühren (100 UpM) wird die pH-Änderung des Akzeptormediums nach der Emulsionszugabe mit einem XY-Schreiber aufgezeichnet. Die zeitabhängige pH-Wertänderung ist dabei proportional zur freigesetzten Menge Ibuprofen.

$$M_t = \frac{10^{-(14-\text{pH}_0)} - 10^{-(14-\text{pH}_t)}}{10^{-(14-\text{pH}_0)} - 10^{-(14-\text{pH}_\infty)}}$$

$M_t$  freigesetzte Menge zur Zeit  $t$

$\text{pH}_0$  Anfangs pH-Wert

$\text{pH}_t$  pH-Wert zur Zeit  $t$

$\text{pH}_\infty$  End pH-Wert

Die Messzeit beträgt eine Minute. Trägt man den pH-Wert gegen  $t^{-0.5}$  auf, so kann aus dem linearen Kurventeil der End pH-Wert der Messung als Schnittpunkt mit der y-Achse extrapoliert werden. Um die Ansprechzeit der pH-Messkette zu überprüfen wurde das Akzeptormedium mit einer äquimolaren Menge Salzsäure (0.1M Salzsäure, Merck KGaH, D-Darmstadt) neutralisiert. Die Neutralisationszeit betrug weniger als 2 Sekunden. Um die Neutralisationskapazität der Emulsionsgrundlage zu testen, werden die pH-Änderungen der den Proben entsprechenden ibuprofenfreien Emulsionen bestimmt. Keine der Emulsionen zeigte innerhalb von 10 Minuten eine pH-Änderung von mehr als 0.1 Einheit. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurde jede Messung mindestens dreimal durchgeführt.

Neutralisationskapazität von 200 ml 1 mN NaOH:	0.2 mmol
Ibuprofengehalt von 2000 mg Emulsion:	0.194 mmol

### Geräte

- pH-Meter 538, WTW Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, D-Weilheim
- pH-Einstabmeßkette mit integriertem Temperaturfühler SenTix 97 T, WTW Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, D-Weilheim
- Haake F3C Thermostat mit Kompressor, Steuereinheit Haake PG 20, Haake, D-Karlsruhe

## **5 Experimenteller Teil**

---

- Rührgerät RW 16 basic mit Drehzahlmesser (Eigenbau) und Propellerrührer R 1343, IKA Labortechnik, D-Staufen

### 6 Abkürzungsverzeichnis

#### 6.1 Allgemeine Abkürzungen

CAC	kritische Aggregationskonzentration
CMC	kritische Micellbildungskonzentration
DAB	Deutsches Arzneibuch
DP	durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DS	durchschnittlicher (Methyl-) Substitutionsgrad
DSC	Differential Scanning Calorimetrie
EAB	Europäisches Arzneibuch
EM	Emulsion
EtOH	Ethanol
GPC	Gelpermeationschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
KF	Karl-Fischer-Titration
LVE	linear-viskoelastischer Bereich
MCT	Mittelkettige Triglyceride
MHPC	Methylhydroxypropylcellulose
MS	molarer (Hydroxypropyl-) Substitutionsgrad
PDE	Phtalsäurediethylester
PM	Polymerlösung
SMH	Staudinger-Mark-Houwink-Beziehung
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TG	Thermogravimetrie
UpM	Umdrehung pro Minute
USP	United States Pharmacopoeia

#### 6.2 Symbole

$\Gamma$	adsorbierte Menge [ $\text{mol m}^{-2}$ ]
$\Gamma_{\text{max}}$	Sättigungsadsorption [ $\text{mol m}^{-2}$ ]
$\gamma$	Grenzflächenspannung [ $\text{N m}^{-1}$ ]
$\Delta$	ellipsometrische Winkel [ $^{\circ}$ ]
$\Delta\rho$	Dichtedifferenz zwischen den Phasen [ $\text{kg m}^{-3}$ ]



## 6 Abkürzungsverzeichnis

---

$\Delta G$	freie Mischungsenthalpie [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$\Delta H$	Mischungsenthalpie [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$\Delta p$	Druckdifferenz über der Grenzfläche [Pa]
$\Delta p_0$	Druckdifferenz zur Referenzebene [Pa]
$\Delta S$	Mischungsentropie [ $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]
$\delta$	Dicke der MHPC-Adsorptionsschicht [ $\mu\text{m}$ ], Phasenwinkel [ $^\circ$ ]
$\eta$	Viskosität [Pa s]
$\eta_\infty$	Viskosität bei unendlicher Deformationsgeschwindigkeit [Pa s]
$\eta_0$	Ruhescherviskosität [Pa s]
$\eta_{\text{red}}$	reduzierte Viskosität [ $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ ]
$\eta_{\text{rel}}$	relative Viskosität
$\eta_{\text{sp}}$	spezifische Viskosität [-]
$[\eta]$	intrinsische Viskosität [ $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ ]
$\eta^*$	komplexe Viskosität [Pa s]
$\eta'$	Realteil der Viskosität [Pa s]
$\eta''$	Imaginärteil der Viskosität [Pa s]
$\lambda$	Wellenlänge [nm]
$\nu$	kinematische Viskosität [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ], Oszillationsfrequenz [Hz]
$\Psi$	ellipsometrische Winkel [ $^\circ$ ]
$\phi$	Phasenvolumenverhältnis
$\phi_{\text{eff}}$	effektives Phasenvolumenverhältnis
$\phi_{\text{max}}$	maximales Phasenvolumenverhältnis
$\rho$	Dichte [ $\text{kg m}^{-3}$ ]
$\rho_{\text{äqu}}$	Dichte der hydrodynamisch äquivalenten Kugel [ $\text{g cm}^{-3}$ ]
$\tau$	Schubspannung [Pa]
$\omega$	Kreisfrequenz [ $\text{rad s}^{-1}$ ] = $2 \pi \nu$
A	Größe der Grenzfläche [ $\text{m}^2$ ], Platzbedarf pro Molekül [ $\text{nm}^2$ ]
c	Konzentration % [ $\text{m m}^{-1}$ ], [ $\text{g cm}^{-3}$ ], [ $\text{mol l}^{-1}$ ]
$c_h$	Gleichgewichtskonzentration in der hydrophilen Phase [ $\text{g cm}^{-3}$ ]
$c_l$	Gleichgewichtskonzentration in der lipophilen Phase [ $\text{g cm}^{-3}$ ]
D	Deformationsgeschwindigkeit [ $\text{s}^{-1}$ ]
D	Diffusionskoeffizient [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ]
d	Durchmesser der Tropfen [ $\mu\text{m}$ ], Dicke der adsorbierten Schicht [ $\text{\AA}$ ]
$D_{0.5}$	Deformationsgeschwindigkeit bei $\eta = \eta_0 / 2$ [ $\text{s}^{-1}$ ]
$d_{\text{ellips}}$	Durchmesser des gestreckten Ellipsoids [nm]
$d_K$	Durchmesser des statistischen Knäuels [nm]
$d_{\text{rel}}$	relative Änderung
E	Grenzflächenenergie [J]

## 6 Abkürzungsverzeichnis

---

$E_a$	Aktivierungsenergie [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$g$	Erdbeschleunigung [ $\text{m s}^{-2}$ ]
$G'$	Speichermodul [Pa]
$G''$	Verlustmodul [Pa]
$k$	Grenzflächendurchlässigkeit [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ], Kapillarkonstante [ $\text{m}^2 \text{s}^{-2}$ ]
$K, \alpha$	Proportionalitätskonstanten für SMH-Beziehung
$k_H$	Huggins-Konstante [-]
$k_{l/h}$	Verteilungskoeffizient lipophile/hydrophile Phase
$l_{\text{ellips}}$	Länge des gestreckten Ellipsoids [nm]
$M$	Quantität
$M_0$	Ausgangsmenge Wirkstoff
$M_m$	mittlere Molmasse [ $\text{kg mol}^{-1}$ ]
$M_{\text{mono}}$	Monomermolmasse [ $\text{g mol}^{-1}$ ]
$M_t$	freigesetzte Menge zur Zeit $t$
$M_t$	freigesetzte Wirkstoffmenge zur Zeit $t$
$n$	Brechungsindex [-]
$N_A$	Avogadro-Konstante [ $6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ]
$p$	Formfaktor [-]
$\text{pH}$	pH-Wert
$R$	Gaskonstante [ $8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ]
$T$	absolute Temperatur [K]
$t$	Zeit [s]
$V_{\text{sp}}$	mittleres spezifisches Volumen [ $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ ]

**7 Literaturverzeichnis**

- **Alberg U.**, Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB mit suspendiertem Hydrocortisonacetat - Einfluss von Ethanol auf die Mikrostruktur der Creme, Arzneistofffreigabe und Arzneistoffpermeation durch humanes Stratum corneum, Dissertation, Universität Braunschweig, 1998
- **Barta A.**, Herstellung und Bewertung von O/W Emulsionen unter der Verwendung von Celluloseethern als Polymeremulgatoren, Dissertation, Universität Regensburg, 1992
- **Bauer H.**, Flüssigkeiten mit Newton'schen Fließverhalten, in: Fließverhalten von Stoffen und Stoffgemischen, Hütig Wepf Basel, 100-144, 1986
- **Bauer K. H., Frömming K. H., Führer C. (Hrsg)**, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991
- **Berger M.**, Molekulare, rheomechanische und rheooptische Charakterisierung wäßriger Hydroxypropyl-Methylcellulose-Lösungen / Emulsionen, Dissertation Universität Hamburg, 1997
- **Berner B., Liu P.**, Alkohols, in: Smith E., Percutaneous penetration enhancers, CRC Press New York, 1995
- **Brandt L.**, Cellulose ethers, in: Ullmans enzyklopedia of industrial chemistry Vol. A5, VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, 419-488, 1986
- **Cardenas-Valera A.**, Graft copolymers as stabilizers for oil-in water emulsions Part 2, Preperation of emulsions and the factors affecting their stability, Colloids surfaces A.: Physicochemical and Engineering Aspects 97, 1-12, 1995
- **Carreau P.J., De Kee D., Chhabra R. P.**, Material functions and generalized newtonian fluid, in: Rheology of polymeric systems, Hanser Publishers Cincinnati, 19-60, 1997
- **Chauveau Ch., Maillols H., Delonca H.**, Natrosol 250 H.I. Caractérisation et modélisation du comportement rhéologique, Pharm. Acta Helvetica 61 , 292-297, 1986
- **Cox W., Merz E.**, Correlation of dynamic and steady flow viscosities, Journal of Polymer Science 23, 619-622, 1958
- **DAB 1998**, Deutsches Arzneibuch und Nachträge, Govi Verlag Eschborn, 1998
- **DAC**, Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) und Neues Rezepturformularium (NRF), Govi Verlag Eschborn, 1998
- **Daniels R.** , Teilchengrößenbestimmung mit Laserdiffraktometrie und -reflexion, APV Kurs 346, 1998
- **Daniels R.**, Hydrophile Polymere als Stabilisatoren für tensidfreie Öl-in-Wasser-Emulsionen, Habilitationsschrift Regensburg, 1994

## 7 Literaturverzeichnis

---

- **Davis S., Hadgraft J., Palin K.**, Medical and pharmaceutical applications of emulsions, in Encyclopedia of emulsions technology Vol. 2, Marcel Dekker New York, 1988
- **De Fleijter J. A., Benjamins J., Veer F. A.**, Ellipsometry as a tool to study the adsorption behaviour of synthetic and biopolymers at the air-water interface, Biopolymers 17, 1759-1772, 1978
- **Dickinson E. (Editor)**, New Physico-Chemical Techniques for the Characterisation of Complex Food Systems, 139-156, 1995
- **DMA 46**, Gebrauchsanleitung rechner Digitaler Dichtemesser
- **Dow Chemicals**, Handbook of Methocel, Dow Chemical Company, 1975
- **Duro R. et al.**, The adsorption of cellulose ethers in aqueous suspensions of pyrantel pamoate: effects on zeta potential and stability, Eur. J. Pharm. Biopharm. 45, 181-188, 1998
- **EAB 1997**, Europäisches Arzneibuch 1997 und Nachträge 1998, 1999, Govi Verlag Eschborn, 1998
- **Einstein A.**; Berichtigung zu meiner Arbeit: Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen, Ann. Phys. 24 , 591-592, 1911
- **Einstein A.**; Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen, Ann. Phys. 19, 289-306, 1906
- **Enever R. P.**, Correlation of phase inversion temperature with kinetics of globule coalescence for emulsions stabilized by polyoxyethylen alkyl ether, J. Pharm. Sci. 65 (4), 517-520, 1976
- **Flynn G. C.**, Mass transport phenomena and models: Theoretical concepts, J. Pharm. Sci. 63, 479-484, 1974
- **Frank L. et al.** , Measurement of the thickness and refractive index of very thin films and optical properties of surfaces by ellipsometry, J. of Res. of the National Bureau of Standards 67A, 363-377, 1963
- **Friberg S.**, Theory of emulsions, in: Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems Vol 1, Marcel Dekker New York, 49-92, 1988
- **Grassley W.**, The entanglement concept in polymer rheology, Advances in Polymer Science 16, Springer Verlag Stuttgart, 1974
- **Hansen R.**, The theory of diffusion controlled adsorption kinetics with accompanying evaporation, J. Phys. Chem. 64, 637-641, 1960
- **Haque A. Morris E. (a)**, Thermogelation of Methylcellulose. Part I: Molecular structures and process, Carbohydrate Polymers 22, 161-173, 1993
- **Haque A. Morris E. (b)**, Thermogelation of Methylcellulose. Part II: Effect of hydroxypropyl substituents, Carbohydrate Polymers 22, 175-186, 1993
- **Heering W.**, Die Struktur des Gelgerüsts der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe DAB 8 - Anwendung der Gefrierbruchätztechnik TEM auf kolloidale pharmazeutische Zubereitungen, Dissertation, Universität Braunschweig, 1985

## 7 Literaturverzeichnis

---

- **Higuchi W.**, Diffusional models useful in biopharmaceutics. Drug release rate process, Pharm. Sci. 56, 315-325, 1967
- **Holley W.**, Emulgieren, Homogenisieren, Grenzflächenvergrößerung, in: Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 89-101, 1984
- **Huggins L. (a)**, The viscosity of dilute solutions of long chain molecules. IV Dependence of concentration, J. Amer. Chem. Soc. 64, 2716-2718, 1942
- **Huggins L. (b)**, Theory of solutions of high polymers, J. Amer. Chem. Soc. 64, 1712-1719, 1942
- **Hunter J. (Editor)**, Foundations of colloid science Vol. I and II, Clarendon press, Oxford, 1986
- **Ippen H.**, Allergiegefahr durch Konservierungsmittel, in: Dermopharmazie, Beilage der Pharmazeutischen Zeitung 39, 4-10, 1993
- **IUPAC**, International Union of Pure and Applied Chemistry, Manual on Colloid and Surface Science, Butterworth London, 1972
- **Joos P., Rillearts E.**, Rate of demicellization from dynamic surface tension of micellar solution, J. Phys. Chem. 86, 3478-3483, 1982
- **Junbai L., Miller R., Möhwald H.**, Characterisation of phospholipidlayers at liquid interfaces, 1 Dynamics of adsorption of phospholipids at the chloroform / water interface, Colloids and Surfaces 114, 113-121, 1996
- **Karbstein H.**, Emulgiermaschinen im Vergleich-Stoffliche und maschinenspezifische Auswahlkriterien, Hochschulkurs Emulgiertechnik, Universität Karlsruhe, 1996
- **Kegel S.**, Besonderheiten der Prüfung viskoelastischer Materialien auf ihre Bioverträglichkeit an Zellkulturen: Beispiel Hydroxypropylmethylcellulose, Dissertation, Universität Aachen, 1994
- **Kipke K.**, Rühren und Mischen als Grundoperationen in der Herstellung disperser Systeme, in: Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 62-79, 1984
- **Klemm D.**, Cellulose - ein Polymer mit Tradition und Perspektive, in: Forschungsmagazin 1996, Universität Jena, 1996
- **Kraemer E. O.**, The determination of average molecular weights or particle size for polydispersed systems, J. Franklin Inst. 231, 1-21, 1941
- **Krieger I. M., Dougherty T. J.**, A mechanism for non newtonian flow in suspensions of rigid spheres, Transactions of the Society of Rheology III, 137-152, 1959
- **Krieger I. M.**, Rheology of monodisperse latices, Advances in Colloid and Interface Science 3, 111-136, 1972
- **Law S., Kayes J.**, Adsorption of non-ionic water soluble cellulose polymers at the solid-water interface and their effect on suspension stability, Int. Journal of Pharmaceutics 15, 251-260, 1982

## 7 Literaturverzeichnis

---

- **Lechner D., Gehrke K., Nordmeier E.**, Makromolekulare Chemie, Birkhäuser Verlag Berlin, 1993
- **Linke L.**, Obst Gemüse und deren Produkte, in: Rheologie der Lebensmittel, Behrs Verlag Hamburg, 389-427, 1993
- **Lunkenheimer K., Haage K., Miller R.**, On the adsorption properties of surface-chemically pure aqueous solutions of n-alkyl-dimethyl and n-alkyl-diethyl phosphinoxids, Colloids and Surfaces 22, 215-224, 1987
- **Makievski A., Fainermann V., Miller R.**, Determination of equilibrium surface tension values by extrapolation via long time approximations, Colloids and Surfaces 122, 269-273, 1997
- **Malvern**, Master-Sizer Referenzhandbuch, Müttek GmbH Herrsching, 1989
- **Metzger T.**, Ein kleiner Rheologie Kurs Teil 1-3, Physica Messtechnik Stuttgart, 1992
- **Miller R. et al.**, Dynamic properties of protein + surfactant mixtures at the air liquid interface, in: Food emulsions and foams, Royal Society of Chemistry Cambridge, 207-222, 1999
- **Miller R., Fainermann V. B., Joos P.**, Dynamic surface and interfacial tension of surfactant and polymersolutions, Adv. in Colloid and Interface Science 49, 249-302, 1994
- **Möbius D., Miller R. (Editors)**, Axisymmetric drop shape analysis (ADSA) and ist applications, in: Drops and bubbles in interfacial research, Elsevier Science Amsterdam, 61-137, 1998
- **Monik J. A.**, Alcohols: Their chemistry, properties and manufacture, Reinhold Book Corporation New York, 103-117, 1968
- **Morris R.**, Shear thinning of random coil polysaccharides: Characterisation by two parameters from a simple linear plot, Carbohydrate Polymers 13, 85-96, 1990
- **Müller R.H., Schuhmann R. (Hrsg.)**, Laserdiffraktometrie, in: Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 55-100, 1997
- **Müller-Goymann C.**, Emulsionen und Mikroemulsionen, in: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd. 2, Springer Verlag Heidelberg, 685-704, 1991
- **Myers D.**, Polymers at interfaces, in: Surfaces, interfaces and colloids, VHC Publishers New York, 283-297, 1991
- **Pahl M., Geißle W., Laun H. M.**, Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere, VDI Verlag Düsseldorf, 1991
- **Pal Rajinder**, Effect of droplet size on the rheology of emulsions, AIChE Journal 42, No. 11, 3181-3190, 1996
- **Philippoff W.**, Über die Konzentrationsabhängigkeit der Zähigkeit bei organischen Hochpolymeren, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (B) 70, 639-665, 1937

## 7 Literaturverzeichnis

---

- **Rimpler S.**, Pharmazeutisch-technologische Charakterisierung von O/W-Emulsionen mit Methylhydroxypropylcellulose als Polymeremulgator, Dissertation, Universität Regensburg, 1996
- **Robert A.**, Viskosity studies of hydrophobically modified hydroxyethylcellulose, in: Water-soluble polymers, American Chemical Society Washington, 101-110, 1986
- **Rote Liste**, Arzneimittelverzeichnis der Verbände der pharmazeutischen Industrie, Editor Cantor Verlag Aulendorf, 1999
- **Rowe R. C.**, The effect of ethyl cellulose on drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, Int. J. Pharm. 29, 37-41, 1986
- **Rowe R. C.**, The effect of molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropyl methylcellulose used in film coatings and tablets, J. Pharm. Pharmacol. 32, 1126-1190, 1980
- **Rowe R. C.**, The effect of molecular weight on the properties of films prepared from hydroxypropyl methylcellulose, Pharm. Acta Helv. 11 (51), 330-334, 1976
- **Sarkar N.**, Kinetics of thermal gelation of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in aqueous solution, Carbohydrate Polymers 26, 195-203, 1995
- **Sarkar N.**, Thermal gelation properties of Methyl- and Hydroxypropyl Methylcellulose, J. of Applied Polymer Science 24, 1073-1087, 1979
- **Sarkar N., Walker L. C.**, Hydration-dehydration properties of methyl and hydroxypropylcellulose, Carbohydrate Polymers 27, 177-186, 1995
- **Schmidt M.**, Entwicklung und Untersuchung halbfester Arzneiformen aus Aluminiumseifen und gesättigten Triglyceriden, Dissertation Freiburg, 1982
- **Schulz M.**, Entwicklung tensidfreier Submikronemulsionen mit Methylhydroxypropylcellulose als Polymeremulgator, Dissertation, Universität Regensburg, 1996
- **Sherman P.**, Rheologie of emulsions, in: Emulsions science, Academic Press London, 1968
- **Simah R.**, The influence of molecular flexibility on intrinsic viscosity, sedimentation and diffusion of high polymers, J. Chem. Phys. 13, 188-195, 1945
- **Staudinger H.**, Über die Viskosität von Molekülkolloiden, Chemiker Zeitung 35/36, 380-400, 1942
- **Stauff J.**, Kolloidchemie, Springer Verlag, 1960
- **Stoye I.**, Permeabilitätsveränderungen von humanem stratum corneum nach Applikation nicht-steroidaler Antirheumatika in verschiedenen kolloidalen Trägersystemen, Dissertation, Universität Braunschweig, 1997
- **Stricker H. (Hrsg.)**, Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1987
- **Syntapharm**, Information zum Molekulargewicht von Metolose, persönliche Nachricht von Dr. Brunemann, 1996

## 7 Literaturverzeichnis

---

- **Syntapharm**, Information zur Herstellung von Metolose, persönliche Nachricht von Dr. Brunemann, 1999
- **Tadros Th. F.**, Adsorption from solution. in: Polymer colloids. Elsevier Appl. Science Publ. 105-139, 1985
- **Tadros Th. F.**, Fundamental principles of emulsion rheology and their applications, Colloids and Surfaces Physicochemical and Engineering Aspects 91, 39-55, 1994
- **Tadros Th. F., Vincent B.**, Emulsion stability, in Enzyklopedia of emulsion technology Vol 1, Marcel Dekker New York, 129-285, 1983
- **Tscheuschner D. (a)**, Grundlegende rheologische Eigenschaften, in: Rheologie der Lebensmittel, Behrs Verlag Hamburg, 51-99, 1993
- **Tscheuschner D. (b)**, Rheologische Eigenschaften von Lebensmittelsystemen, in: Rheologie der Lebensmittel, Behrs Verlag Hamburg, 101-148, 1993
- **USP XXIII**, The United States Pharmacopioia XXIII, Mack Publishing Company Rockville, 1994
- **Wallhäußer K. H.**, Antimikrobielle Wirkstoffe, in: Praxis der Sterilisation, Desinfektion und Konservierung, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 427-433, 1988
- **Wallhäußer K. H.**, Die mikrobielle Reinheit von Arzneimitteln in der Hand des Verbrauchers, Deutsche Apothekerzeitung 41, 1510-1540, 1978
- **Ward A. Regan L.**, Pendant drop studies of adsorbed films of bovine serum albumin, J. Colloid and Interface Science 78, 389-394, 1980
- **Washington C.**, Drug release and interfacial structure in emulsions, APV 3. Expert Meeting Berlin, 1997
- **Washington C., Evans K.**, Release rate measurements of model hydrophobic solutes from submicron triglyceride emulsions, Journal of Controlled Release 33, 383-390, 1995
- **Washington C., Evans K.**, Release rate of model solutes from submicron lipid emulsions, Journal of Pharmacy and Pharmacologie 46, 1073, 1994
- **Washington C.**, Particle size analysis in pharmaceutics and other industries: theory and practice, Ellis Horwood Limited London, 1992
- **Weisenberg S., Simah R., Rothman S.**, Viscosity of dilute and moderately concentrated polymer solutions, J. Res. Nath. Bur. Stand. 47, 1951, 298-314
- **Wessely K.**, Pharmazeutische Relevanz von nichtionischen amphiphilen Blockcopolymeren und Copolymeren auf Polymethacrylatbasis, Dissertation Universität Freiburg, 1995
- **Zatz J. L.**, Modification of skin permeation by solvents, in: Skin permeation, fundamental and application, Allured Publishing Corporation, Wheaton, 1993
- **Zhou J.S.**, Alkohol effekt on interfacial tension oil-water-Sodiumdodecylsulphate systems, J. of Colloid and Interface Science 134, 320-335, 1990
- **Zigani M.**, Topical semi-solids drug delivery: kinetics and tolerance of ophthalmic hydrogels, Adv. Drug Delivery Rev. 16, 51-60, 1995



# Lebenslauf

---

## Persönliche Angaben

Christian Wollenweber

Apotheker

geboren am 21.7.1967 in Lüdenscheid

verheiratet mit Nicole Lancelle, zwei Kinder

## Schulbildung

08/77 - 06/86            Städtisches Anno-Gymnasium, Siegburg

## Hochschulstudium und Ausbildung

03/88 - 11/92            Studium der Pharmazie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

01/93 - 07/93            Praktikum Teil I, Undine Apotheke, Berlin

10/93 - 03/94            Praktikum Teil II, Klinikumsapotheke der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

07/94                    Approbation zum Apotheker

10/95 – 12/99           Promotion im Fach Pharmazeutische Technologie, Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig

## Berufserfahrung

05/92 - 07/92            Wissenschaftliche Hilfskraft (Lehre), Pharmazeutisches Institut, Freiburg

11/94 - 02/95            Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Forschung), Pharmazeutisches Institut, Freiburg

07/94 - 9/99            Vertretungen in verschiedenen öffentlichen Apotheken, im Raum Freiburg und Braunschweig

seit 9/99                Schwabe Extracta GmbH & Co KG, Karlsruhe

## weitere Tätigkeiten

10/86 - 01/88            Wehrdienst (Materialversorgung), Marine Zerstörer "Rommel", Kiel

07/89 - 08/89            Ferienaushilfe (Produktion), Ciba-Geigy, Grenzach-Wyhlen

07/90 - 08/90            Ferienaushilfe (Labor), Ciba-Geigy, Grenzach-Wyhlen

11/96 - 12/96            Wehrübung als Stabsapotheker der Reserve, Leitender Sanitätsoffizier Nord, Kiel

Karlsruhe, 7. Februar 2000